

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1941

N° 48

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)

PRÉSENTÉE PAR

Jean-Marie INBONA

né le 8 septembre 1908, à Saint-Cloud (S.-et-O.)

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

Étude clinique
des
Avitaminoses nicotiques

Président : M. LÉVY-VALENSI, Professeur

• • • • •
• • • • •
• • • • •
• • • • •

PARIS
Librairie LOUIS ARNETTE
2, rue Casimir-Delavigne
1941

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1941

N°

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)

PRÉSENTÉE PAR

Jean-Marie INBONA

né le 8 septembre 1908, à Saint-Cloud (S.-et-O.)

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

Étude clinique
des
Avitaminoses nicotiques

Président : M. LEVY-VALENSI, Professeur

PARIS

Librairie LOUIS ARNETTE
2, rue Casimir-Delavigne

1941

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	PASTEUR-VALLERY- RADOT.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LEVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BÉNARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique Médicale	ABRAMI.
	FIESSINGER.
	LOEPER.
	RATHERY.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	LAIGNEL-LAVASTINE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNEO.
	GOSSET.
Clinique chirurgicale	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LEVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	HARVIER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	Maurice VILLARET.
Clinique de la tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance médico-sociale	N...
	HAZARD
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIE.
	VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

AMELINE	Pathologie chirurgicale.
BARIÉTY	Pathologie médicale.
BERNARD (E.).	Pathologie médicale.
BEZANÇON (J.).	Hydrologie.
BONNET	Bactériologie.
BOULANGER ..	Chimie.
BOULIN	Pathologie médicale.
BROUET	Pathologie médicale.
BULLIARD ...	Histologie.
CACHERA	Pathologie médicale.
CORDIER	Anatomie.
COSTE	Pathologie médicale.
COUVELAIRE (Roger)	Urologie.
DELARUE ...	Anatomie pathologique.
DELAY	Pathologie médicale.
DEGREZ (H.).	Physique.
DESOILLE ...	Médecine légale.
DIGONNET ..	Obstétrique.
DOGNON	Physique.
FEVRE.....	Pathologie chirurgicale.
FUNCK-BREN- TANO.....	Pathologie chirurgicale.
GALLIARD ...	Parasitologie.
GARCIN	Pathologie médicale.
M ^{lle} GAUTHIER- VILLARS ...	Anatomie pathologique.
N... ..	Physiologie.
DE GENNES ..	Pathologie médicale.

MM.

GIROUD	Histologie.
HAGUENAU ..	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie.
JOANNON	Hygiène.
LACOMME	Obstétrique.
LANTUÉJOUL..	Obstétrique.
LAVIER	Parasitologie.
LELONG	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
LENÈGRE	Pathologie médicale.
M ^{lle} J. LÉVY..	Pharmacologie.
MARCHAL ...	Pathologie médicale.
MÉNÉGAUX ..	Pathologie chirurgicale.
MOLLARET ..	Pathologie médicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
PATEL	Pathologie chirurgicale.
PETIT-DUTAIL- LIS	Pathologie chirurgicale.
RENARD	Ophtalmologie.
RICHET	Physiologie.
SÈNEQUE	Pathologie chirurgicale.
SICARD	Pathologie chirurgicale.
SOULIE	Pathologie médicale.
SUREAU	Obstétrique.
TURPIN	Pathologie médicale.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY- BERT	Physiologie.
GUÉNIOT	Obstétrique.
HEITZ-BOYER.	Pathologie chirurgicale.
HUGUENIN....	Anatomie pathologique.

MM.

LARDENNOIS.	Pathologie chirurgicale.
LE LORIER ..	Obstétrique.
NEVEU- LEMAIRE ..	Parasitologie.
PIEDELIEVRE.	Médecine légale.
VAUDESCAL ..	Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.		MM.	
ALAJOUANINE.	} Clinique médicale.	BASSET.	} Clinique chirurgicale.
BRULÉ.		BROCQ.	
CATHALA		CADENAT.	
CHABROL.		GATELLIER.	
CHEVALLIER		DE GAUDART	
DONZELOT.		D'ALLAINES.	
DUVOIR.		FEY.	
GASTINEL		LEVEUF.	
LAROCHE (G.).		MOULONGUET.	
LIAN.		MOURE.	
MOREAU		QUENU.	
SÉZARY.			
	MM.		
	ECALLE.	} Clinique obstétricale.	
	METZGER.		
	PORTES.		
	VIGNES.		

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé.	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
N.....	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON PERE

*Dont la vie demeure pour moi un exemple
de haute conscience professionnelle et de
modestie.*

A MA TRES CHERE MERE

A laquelle je dois tant.

A MES TROIS FRERES PRISONNIERS

*En espérant qu'un jour prochain nous
réunira bientôt.*

A MON PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR LEVY-VALENSI

*Professeur d'Histoire de la Médecine
et de la Chirurgie
à la Faculté de Médecine de Paris*

*Maître particulièrement bienveillant et
dont l'enseignement m'a été précieux.*

A NOTRE MAITRE LE PROFESSEUR MAURICE VILLARET

Dans le service de qui nous avons pu poursuivre la plupart des observations personnelles contenues dans ce travail.

A NOTRE MAITRE

LE PROFESSEUR AGRÉGÉ L. JUSTIN-BESANÇON

Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse et a dirigé et guidé à chaque instant, avec tout son soin et sa bienveillance les recherches de ce travail.

108742

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

STAGE

MONSIEUR LE PROFESSEUR CARNOT

MONSIEUR LE PROFESSEUR LEJARS

(in memoriam)

EXTERNAT

MONSIEUR LE DOCTEUR E. MICHON

MONSIEUR LE DOCTEUR LÆDERICH

MONSIEUR LE PROFESSEUR MARCEL LABBE

(in memoriam)

MONSIEUR LE PROFESSEUR LEVY-VALENSI

MONSIEUR LE DOCTEUR HUBER

MONSIEUR LE DOCTEUR MILIAN

INTERNAT

MONSIEUR LE PROFESSEUR TERRIEN

(in memoriam)

MONSIEUR LE PROFESSEUR LEVY-VALENSI

MONSIEUR LE DOCTEUR ARMAND-DELILLE

MONSIEUR LE DOCTEUR COURCOUX

MONSIEUR LE PROFESSEUR MAURICE VILLARET

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ DONZELOT

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ BOULIN

MONSIEUR LE DOCTEUR DE SEZE

MONSIEUR LE DOCTEUR CAROLI

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ CACHERA

MONSIEUR LE DOCTEUR BITH

MONSIEUR LE DOCTEUR MOUTIER

MESSIEURS LES DOCTEURS KLOTZ, RUBENS - DUVAL,
BARDIN, FAUVERT, FASQUELLE

MONSIEUR BARBIER

Chef de Laboratoire

AVANT-PROPOS

Ayant eu l'occasion d'observer dans le service de notre maître le Professeur Maurice Villaret, sous sa direction et celle de notre maître le Professeur agrégé L. Justin-Besançon un certain nombre de cas cliniques où nous avons reconnu une avitaminose nicotinique, à la lumière des récents travaux américains, nous avons été frappé par l'étendue du domaine clinique des avitaminoses nicotiniques, dont nous ne soupçonnions certainement pas jusqu'ici l'importance.

Au fur et à mesure de l'étude et de la publication de nos observations, nous avons vu se constituer les éléments originaux de toute une symptomatologie clinique nouvelle de ces avitaminoses, dont nous avons pu apprécier la variété tenant en grande partie à leur importance dans le métabolisme cellulaire. Aussi, bien que le domaine biochimique de ces vitamines soit primordial et étant donné d'autre part les conditions présentes, nous avons tenu à nous limiter strictement à une étude clinique.

Nous nous excusons de ne pas avoir ainsi envisagé une étude plus complète tenant compte notamment

du rôle biologique et de l'action physiologique et pharmaco-dynamique de ces vitamines.

Mais nous pensons que l'importance du domaine clinique de ces avitaminoses est jusqu'ici assez considérable et original pour justifier un travail qui lui soit uniquement consacré.

D'ailleurs la clinique de ces avitaminoses s'enrichit tous les jours de perspectives nouvelles, et ce travail n'embrasse pas encore certaines applications cliniques que nous ne faisons qu'envisager pour le moment et que laisse soupçonner la participation de la vitamine nicotinique dans la respiration cellulaire.

INTRODUCTION

Acquisition toute récente de la vitaminologie, le domaine biologique et clinique de la vitamine nicotinique s'enrichit tous les jours.

Actuellement l'on s'attache de plus en plus à éclaircir le vaste problème des avitaminoses. Dès lors on s'aperçoit qu'il intéresse tout autant les biologistes, les chimistes et les cliniciens. C'est par une étroite liaison entre les expérimentateurs et les cliniciens que fut identifiée la vitamine nicotinique.

Entrevue par C. Funck, dès la découverte des premières vitamines, la vitamine nicotinique fut isolée par Elvehjem en 1937 aux Etats-Unis, à la suite des recherches chimiques et biologiques de Goldberger et de son école (1929-1937).

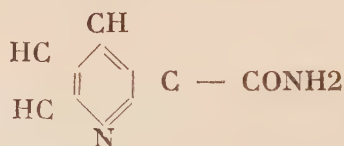
Les résultats thérapeutiques obtenus avec certains extraits hépatiques, à très fortes doses, dans le traitement de la « langue noire du chien » engagèrent les biologistes à rechercher le principe auquel la pulpe de foie frais doit son activité. Ainsi fut extraite l'amide nicotinique utilisée bientôt en clinique ainsi que l'acide nicotinique doué des mêmes propriétés (Ruffin et Smith, Spies et ses élèves).

Les travaux de Spies, Beau et Stone (1937) suivis par une multitude de mémoires cliniques ont confirmé l'importance thérapeutique de ces deux dérivés nicotiniques et ont incité à rechercher leur action dans une série de manifestations cliniques d'aspect extrêmement varié. Les cliniciens français, en particulier, ont apporté récemment une contribution importante à l'étude clinique de ces avitaminoses, au premier rang desquels il faut citer les travaux de L.-Justin Besançon.

Sans vouloir esquisser même une rapide étude biochimique de ces dérivés nicotiniques, nous nous bornerons à un court rappel biochimique qu'il nous semble intéressant de fixer avant d'aborder l'étude du vaste domaine clinique des avitaminoses nicotiniques.

I. - RAPPEL BIOCHIMIQUE.

L'amide nicotinique a pour formule :



L'acide nicotinique (ou pyridine carbonique) a une constitution chimiquement voisine et possède des propriétés sensiblement identiques à celles de l'amide nicotinique; mais cette dernière est mieux résorbée par voie sous-cutanée et ne détermine jamais, même

à de très fortes doses, ces phénomènes vaso-moteurs désagréables signalés par tous les auteurs qui ont employé l'acide. Enfin l'amide nicotinique constitue la forme naturelle de stockage de la vitamine nicotinique dans le foie et entre, d'autre part, dans la constitution de la cozymase, dont on connaît le rôle capital, dans la respiration cellulaire et les échanges tissulaires. Même à doses fortes et prolongées, la toxicité des vitamines nicotiniques a été reconnue nulle (de l'ordre de 2 grammes par kilogramme).

Rappelons enfin que si la nicotine renferme un groupement nicotinique dans sa formule chimique, par contre, l'alcaloïde du tabac n'a aucune des propriétés des vitamines nicotiniques.

2. - APERÇU SUR LES BESOINS DE L'ORGANISME EN VITAMINE NICOTINIQUE.

L'alimentation apporte assez peu de vitamine nicotinique. Celle-ci étant surtout abondante dans la viande et dans les œufs, la levure de bière et certains extraits hépatiques sont assez riches en amide nicotinique.

Mais, fait capital, comme nous le verrons, en dehors du déséquilibre alimentaire, les infections, les intoxications, l'influence de la lumière solaire, les fatigues physiques, la grossesse, la croissance, entraînent des besoins supplémentaires en vitamines nicotiniques.

MANIFESTATIONS CLINIQUES DES AVITAMINOSES NICOTINIQUES

De nombreux travaux cliniques, tant en Amérique qu'en Europe (en France en particulier), montrent l'étendue et la variété des manifestations cliniques des avitaminoses nicotiniques.

A) Nous verrons tout d'abord que dans les manifestations de la pellagre, la plus répandue de toutes les avitaminoses, la carence nicotinique joue le rôle le plus important.

B) Nous montrerons ensuite que l'avitaminose nicotinique est très loin de se cantonner dans les seuls pays d'endémie pellagreuse, mais semble fréquente sous tous les climats en revêtant des aspects monosymptomatiques, en se manifestant par des formes frustes inapparentes chez le nourrisson, l'enfant, l'adulte, la femme enceinte; en étant souvent associée à d'autres avitaminoses cliniques.

Un des aspects les plus intéressants concerne les conditions d'apparition de ces avitaminoses et en dehors d'une carence d'apport, il faut insister sur le

rôle des diéto-toxiques et des altérations de la muqueuse digestive, notamment stomacale.

C) Enfin, il nous faudra étudier une série importante de manifestations cliniques influencées par la vitamine nicotinique en dehors du cadre des avitaminoses.

Ainsi en est-il dans l'asthénie, certains troubles psycho-sensoriels, des dermatoses, des troubles digestifs, la sprue et stéatorrhée idiopathique, certaines anémies, hépatites, intoxications, la maladie des rayons X et du radium, les prophyrinuries.

Le domaine clinique des avitaminoses nicotamiques peut dès maintenant être considéré comme très vaste.

En effet, il résulte de l'étude de toutes ces manifestations cliniques variées qu'il y a des troubles bien connus (mentaux et cutanéomuqueux par exemple) mais dont on ignorait totalement l'origine.

D'autre part, chez des sujets se plaignant de symptômes d'une extrême banalité il y a lieu de rechercher l'existence de cette carence à l'origine.

L'intérêt principal de tous ces aspects cliniques vient de ce que en dehors des descriptions cliniques faites chez les sujets placés dans les conditions sociales si particulières où se développe la pellagre, on s'est attaché à connaître les aspects multiples que peut revêtir cette carence dans les pays où la pellagre semblait rare, comme en France, les Pays scandinaves, et à en rechercher les conditions d'apparition.

1) Avitaminose nicotinique et pellagre

Les travaux de l'Ecole de Cincinnati ont contribué à bouleverser complètement les conceptions courantes portant sur la symptomatologie, l'évolution et le pronostic de cette affection, la plus fréquente, la plus grave et la plus anciennement connue de toutes les avitaminoses.

On doit actuellement considérer la pellagre comme une avitaminose complexe par défaut de plusieurs facteurs appartenant tous au groupe hydrosoluble B.

Les premiers en date tout d'abord, les travaux américains apportent la première notion claire sur les avitaminoses nicotiniques. Ils sont le point de départ d'un véritable démembrement clinique et pathogénique de la pellagre.

Les manifestations cliniques qui relèvent d'une carence nicotinique sont de beaucoup les plus importantes, à telle enseigne que les vitamines nicotiniques ont été qualifiées de vitamines PP (préventive de la pellagre). C'est l'*encéphalite* par carence nicotinique qui est presque entièrement responsable des accidents mortels.

Les asiles de certains états de l'Amérique du Nord sont peuplés de pellagreaux (9.000 cas mortels par an aux Etats-Unis).

Mais d'autres symptômes sont dûs à la carence en :

- thiamine (vitamine B₁);
- riboflavine (vitamine B₂);
- pyridoxine (vitamine B₆).

A ceux-ci s'ajoutent le jeu propre des révélateurs de dystrophies inapparentes (l'alcool, les infections) et enfin le rôle photo-sensibilisateur des produits anormaux du métabolisme des porphyrines.

Schématiquement voici quelle est la part des différentes avitaminoses dans la symptomatologie de la pellagre :

A) Troubles Nerveux

— Altérations mentales, frustes ou graves, psychasthénie, encéphalopathie pellagreuse évoluant vers la mort : *Avitaminose nicotinique*.

— Polynévrites : *Avitaminoses B₁*.

— Asthénie musculaire, myopathie : *Avitaminose B₆*.

B) Troubles cutané-muqueux

— Glossites, stomatites aphtoïdes, rectites, vaginites, urétrites :

Avitaminose nicotinique.

— Chéilites, perlèches, lésions cutanées résiduelles :

Avitaminose B₂.

— Erythèmes et pigmentation cutanée : *Avitaminose nicotinique*.

— Hydroa vacciniforme : *Porphyrie* (liée à l'avitaminose nicotinique, et sensibilisation à la lumière solaire).

La complexité de cette pathogénie fait concevoir sans peine l'infinie variété des formes cliniques de la pellagre.

Suivant la pauvreté de l'alimentation en telle ou telle vitamine, un groupe de symptômes prend le pas sur les autres.

A. - L'AVITAMINOSE NICOTINIQUE.

De toutes les manifestations de la pellagre, ce sont les symptômes placés sous la dépendance exclusive de l'avitaminose nicotinique qui sont les plus importants. Ceux-ci sont variés et intéressent la peau, tout le tractus digestif et s'accompagnant de symptômes mentaux. T.-D. Spies, M. D. Bean et W.-F. Ashe en donnent une bonne description.

« La glossite caractéristique apparaît habituellement dans les premiers stades : la pointe et les bords de la langue sont rouges, tuméfiés. Alors se développent des membranes de recouvrement et bientôt la turgescence et la rougeur de la muqueuse buccale deviennent plus intenses.

Des ulcérations superficielles sont communément rencontrées et sont recouvertes de membranes grises, épaisses, dans lesquelles pullulent des spirilles de Vincent. Une stomatite, gingivite et pharyngite pareillement se développent et suivent une évolution simi-

laire. Des brûlures et des picotements dans la bouche, l'œsophage et l'estomac peuvent accompagner ces lésions de la bouche et sont augmentées par le passage d'aliments acides et chauds. Des nausées, vomissements, ptyalisme et diarrhée qui sont fréquemment rencontrés dans ces formes sévères de la pellagre, apparaissent souvent dans les cas les plus légers. L'anorexie, la distension abdominale, la douleur et la gêne sont des symptômes courants et peuvent être présents à toutes les étapes évolutives de l'affection. Léon Schiff et Richard Stevens, de l'Université et de l'Ecole de Médecine de Cincinnati ont pratiqué des gastroscopies chez les pellagres et ont noté des ulcérations membraneuses au niveau de l'estomac qui avaient une apparence analogue à celle notées dans la cavité buccale. Les muqueuses de l'urètre et du vagin sont fréquemment ulcérées, tuméfiées et apparaissent identiques à celles des parties du tractus digestif qui sont affectées par cette maladie.

Les dermatites de la pellagre peuvent se développer dans n'importe quelle partie de la peau quoique le dos de la main et des pieds, le creux axillaire, les coudes, les poignets, les genoux, les surfaces cutanées sous les seins et la région périnéale constituent les régions les plus communément atteintes. Les lésions sont ordinairement bilatérales, symétriques et sont séparées des régions cutanées saines par une nette ligne de démarcation. Au cours d'une poussée, la surface atteinte érythémateuse est souvent brûlante et quelquefois prurigineuse. Bientôt elle devient turges-

cente, tendue et souvent rouge vif. Quelquefois des vésicules et des brûlures se développent. Après un laps de temps variable, survient en quelques jours ou quelques mois, une régression de la turgescence, la couleur devient brun-rouge, et la desquamation commence. Le système cutané de rénovation reste anormalement épaissi et pigmenté d'une façon permanente.

Des types variés de psychoses surviennent. Les symptômes les plus communément rencontrés sont : la confusion mentale, la perte de mémoire, la désorientation, la fabulation. Une des manifestations d'excitation la plus fréquemment rencontrée est la manie alternant avec des périodes de dépression et de délire. »

La vitamine nicotinique peut être considérée comme la thérapeutique vraiment spécifique de toutes ces manifestations. Les auteurs américains emploient les termes de « guérison dramatique », « spectaculaire » de leurs malades sous l'influence des dérivés nicotiniques.

T.-D. Spies, W.-B. Bean et E. Stone ont étudié les effets de l'acide nicotinique et de ses dérivés sur 73 pellagreaux sélectionnés, présentant des formes classiques de pellagre et un certain nombre des formes particulièrement sévères.

Voici la traduction littérale du passage le plus important de leur publication :

« Dans les 72 heures après le début de l'administration d'une grande quantité d'acide nicotinique ou d'amide nicotinique (500 mmgr. par jour donnés par la bouche en six prises fractionnées à 73 malades atteints de pellagre), nous avons observé avec régularité un changement considérable des lésions muqueuses de la bouche, le blanchiment de l'érythème des lésions cutanées, une tendance au retour normal des fonctions gastro-intestinales, une rémission des anomalies mentales (manifeste chez 40 de nos malades) et une diminution ou disparition de la porphyrinurie.

Après avoir reçu leur médicament, les malades déclaraient ressentir un bien-être général et manifestaient beaucoup d'intérêt à leur maladie et à tout ce qui les entourait.

Dans les 24 heures, le tableau d'apathie et lassitude disparaissait et faisait place à un intérêt largement éveillé.

L'effet de l'acide nicotinique ou d'un de ses composés sur l'appareil digestif était dramatique.

Pareillement, dans les 24 heures, quelquefois le lendemain, il y avait un changement frappant de la muqueuse de la bouche, de la gorge, de la langue, et du rectum. La rougeur anormale et l'infection de Vincent disparaissaient. L'appétit de quelques-uns de nos malades augmentait et rapidement les selles devenaient normales chez ceux nombreux qui souffraient de diarrhée ou avaient de la constipation.

La quantité de porphyrinurie dans les urines qui était augmentée, sauf chez deux de nos malades traités, revenait à la normale après l'administration d'une quantité suffisante d'acide nicotinique ou d'un de ses composés. Les deux malades qui n'avaient pas d'augmentation de la

porphyrinurie avaient des lésions étendues de la peau datant depuis plus de 3 ans.

La vive rougeur de l'érythème cutané de tous ces pellagreaux s'est effacée après l'administration de l'acide nicotinique, mais nous n'avons noté aucune amélioration spéciale de la dermatite des malades chez qui la continuité même de l'épiderme avait été entamée et dont les lésions étaient humides et ulcérées ou bien sèches et épaissies. La vaginite et l'urétrite ont disparues au cours des 24 premières heures.

Les deux malades atteints de décompensation cardiaque, ont montré une diminution de la dyspnée, de l'orthopnée et de l'œdème périphérique. Peut-être plus frappantes encore sont les améliorations du caractère, de la personnalité, et la disparition des symptômes mentaux après l'administration de l'acide nicotinique.

L'un d'eux avait des hallucinations et présentait une désorientation dans le temps et dans l'espace, il voyait des serpents et des couteaux autour de lui. Un autre avait également des hallucinations visuelles et auditives, des idées de persécution : pensant qu'on voulait essayer de l'empoisonner...

Toutes ces manifestations disparurent rapidement.

Très rapidement les observations se multiplient. M. Rachmilewitz et H.-G. Glueck nous rapportent deux observations identiques.

La première, où il s'agit d'une femme de 62 ans qui présente une diarrhée sévère, incoercible à tout régime et à toute médication, accompagnée d'une dermite érythémato-écailleuse, et d'une glossite exfoliatrice.

Les examens de laboratoire montrent une anémie légère et une anachlorhydrie totale du suc gastrique. La malade est soumise au régime de Spies (régime suffisant en protéines, matières grasses et hydrates de carbone, mais déficient en facteur nicotinique, c'est-à-dire en viande, œufs, lait), ils constatent une accentuation des symptômes.

Ils continuent le régime et administrent 100 mgr. d'acide nicotinique par la bouche, dose portée ensuite à 150 mgr. jusqu'à la sortie de l'hôpital.

Dès le 2^e jour la dermite s'améliore considérablement, et le 4^e et le 5^e jour la glossite et la diarrhée cessent. Le malade accuse une légère intolérance médicamenteuse (picotements des extrémités digitales, rougeurs et léger gonflement de la face, tendance vertigineuse). Le traitement interrompu pendant deux jours est repris ensuite sans accident.

Le 10^e jour, tout est revenu à la normale, sauf les symptômes névritiques qui nécessitent l'administration de vitamine B₁.

Après beaucoup d'autres auteurs, R.-S. Matthews, C.-N. Bogart constatent les effets non moins « spectaculaires » sur les troubles mentaux.

Nous y reviendrons à l'étude des formes mentales (paragr. II, p. 34).

Mais nous pourrions multiplier les descriptions de cas de pellagre à formes sévères guéris par l'acide nicotinique.

Pour plus de détails concernant le traitement de la pellagre et en somme des avitaminoses nicotiniques graves par la vitamine nicotinique, nous renvoyons aux nombreux mémoires originaux qui superposent leurs observations : aux Etats-Unis, ceux de Schmidt, Sydenstricker, Ruffin, Spies, Copper, Aring, Matthews, Blankenhorn, Field, Robinson, Frostig ; en Angleterre, ceux de Rachmilewitz, Glueck ; en Italie, ceux de Frontali, Ferrari, Comessati, etc...

On voit donc l'importance sociale de la vitamine nicotinique qui possède non seulement un rôle curatif mais également *préventif* de premier ordre, la pellagre étant une affection à rechute.

A ce titre Goldberger, Elvehjem, Spies et ses collaborateurs à qui l'on doit l'isolement et les premières applications des dérivés nicotiniques dans cette grave affection ont rendu des services immenses à leur patrie et doivent être considérés comme des bienfaiteurs de l'humanité.

B. - LES TROUBLES PELLAGREUX QUI NE RELÈVENT PAS DE L'AVITAMINOSE NICOTINIQUE.

Avitaminose B₁. — Très rapidement les auteurs américains s'aperçurent de la fréquence des polynévrites chez les pellagres qu'ils traitaient ; depuis longtemps d'ailleurs les cliniciens français avaient créé le terme de « pellagre alcoolique ». Ils remarquèrent en outre l'action absolument nulle des déri-

vés nicotiniques sur les symptômes névritiques de leurs pellagreux.

Sur le total des 74 pellagreux étudiés par Spies et ses collaborateurs, dix présentaient des symptômes de polynévrite qui ne réagirent qu'à la vitamine B₁. T.-D. Spies et C.-A. Arring étudient six cas de pellagre typiques avec polynévrite.

Ces malades présentaient tous une gêne très marquée à la marche avec douleurs vives, certains présentaient une atrophie des muscles interosseux, lombrireaux, des éminences thénar et hypothénar des mains; tous avaient une atrophie plus ou moins marquée des muscles de la jambe; chez la plupart, abolition des réflexes achilleens, diminution des réflexes rotuliens, la sensibilité cutanée au tact et à la piqure était altérée.

Seule l'administration de vitamine B₁ par voie parentérale amène la rétrocession de ces symptômes.

Chez l'un, au troisième jour du traitement, « la douleur, la fatigue et la gêne à la marche avaient disparu, la réponse aux tests sensoriels était normale pour la première fois ».

Chez un autre, les troubles oculaires disparurent moins rapidement mais cependant complètement.

Les auteurs concluent en constatant que les manifestations cliniques de la pellagre sont causées par « l'insuffisance de plus d'une vitamine essentielle ».

MM. Maurice Villaret, L.-Justin Besançon, H.-P. Klotz, Sikorav, à la suite d'un cas rapporté par G.

Bickel, rapportent le cas d'une polynévrite alcoolique où l'héliothérapie avait, pour ainsi dire, révélé cliniquement la pellagre.

Il s'agissait d'un malade alcoolique qui présentait une polynévrite localisée aux membres inférieurs (force musculaire diminuée, marche difficile, réflexes rotuliens très faibles, achilléens abolis, etc...) et aussi au nerf optique (amblyopie avec scotome central pour le vert; l'examen du fond d'œil montrait des papilles blanchâtres et décolorées, etc...).

Les troubles névritiques pour *rétrocéder* nécessitèrent des injections de vitamine B₁.

B. - *Avitaminose B₂*. — L'école de Cincinnati révéla la carence en *vitamine B₂* chez les *pellagreaux*.

C'est ainsi que Vilter et Spies estiment que la riboflavine entre dans le métabolisme de l'acide nicotinique à titre d'agent thérapeutique complémentaire et essentiel.

Chez quatre pellagreaux endémiques soumis à un traitement prolongé par l'acide nicotinique (400 mgr. par jour) et la vitamine B₁ (10 mgr.), ils remarquèrent une grande amélioration, suivie au bout de deux mois d'une perte de l'appétit et du poids, en même temps qu'apparaissait une dermatose légère malgré le traitement et *que persistait la chéilite*.

C'est alors qu'ils administrèrent 50 milligrammes de vitamine B₂ (riboflavine) à chaque malade pendant deux jours. Dans les 48 heures, chaque malade

accusait une augmentation du bien-être, une atténuation des lésions cutanées. Il s'agissait d'une dermatite qui n'était pas passée par le stade d'érythème et apparaissait en général *beaucoup plus chronique et moins accentuée* que la dermatite pellagreuse caractéristique. Les auteurs insistent sur l'intérêt d'administrer la riboflavine chez les pellagreaux en rechute.

C. - *Avitaminose B₆*. — La carence en vitamine B₆ observée tout récemment n'en est pas moins importante à considérer.

T.-D. Spies, W. Bean et W.-F. Ashe constatèrent que sur un lot très important de leurs pellagreaux traités, un certain nombre soumis à un régime qui paraissait équilibré, voyaient cependant quelques-uns de leurs symptômes persister malgré un traitement bien conduit par l'acide nicotinique, vitamine B₁ et vitamine B₂.

Ils se plaignaient en particulier d'une extrême nervosité, insomnie, douleurs abdominales et surtout une *asthénie musculaire, fatigue à la marche*.

Quatre de ces malades furent traités par une solution pure de 50 milligrammes de vitamine B₆ synthétique :

« En 24 heures, leurs symptômes disparurent. L'un d'eux, qui jusqu'ici ne pouvait faire que quelques pas, parcourut deux milles en vingt-quatre heures après l'injection de 50 mgr. de vitamine B₆. » L'auteur conclut en observant que « la *vitamine B₆* joue un

rôle important dans l'alimentation et fait penser que de telles carences doivent souvent se rencontrer ».

Ainsi dans la pellagre les différentes carences en vitamines hydrosolubles du groupe B se trouvent intriquées et nécessitent *une connaissance précise et expérimentée* des différentes et nombreuses manifestations cliniques qui constituent cette affection riche en symptôme, faute de quoi une thérapeutique appropriée ne peut être appliquée.

Suivant la pauvreté en telle ou telle vitamine, un groupe de symptômes prend le pas sur les autres.

Si les troubles mentaux sont au premier plan, on parle de *démence pellagreuse*.

Si deux manifestations d'avitaminoses différentes s'associent (par exemple polynévrite et altérations cutanées), on crée l'expression de *béri-béri pella-groïde*, ou *dermo-béri-béri* (Castellani) ou bien, comme plusieurs observations du siècle dernier, on parle de *polynévrite avec éruption pellagroïde*.

Depuis le xvii^e siècle, certaines formes frustes ou incomplètes bien connues dans les pays d'endémie pellagreuse ont justifié l'expression de *pellagre sine pellagra*. Et depuis plus d'un siècle aussi, les cliniciens français ont créé, pour une forme étiologique fréquente, le terme de *pellagre alcoolique*, repris avec insistance dans les plus récents travaux américains.

Le vocable de *pellagre* conserve évidemment toute sa valeur clinique, surtout pour désigner le fléau

social de l'endémie pellagreuse et les vieilles expressions employées pour qualifier ces différents aspects cliniques ou étiologiques conservent toute leur saveur.

Comme le fait très justement remarquer L.-Justin Besançon :

« Actuellement, en présence d'une pellagre, on ne doit plus se contenter d'une clinique descriptive. Il faut résolument s'attacher à faire le bilan des principales déficiences pour les traiter chacune par la vitamine spécifique. La thérapeutique sert ici de pierre de touche pour préciser la clinique, comme l'ont montré les pellagrologues américains. La vitamine nicotinique transforme d'abord l'aspect général des malades en guérissant rapidement les symptômes majeurs. Puis des aliments riches en vitamines du groupe B achèvent de faire disparaître d'autres symptômes, notamment la ribollavine pour les altérations cutanéomuqueuses, et la vitamine B₆ pour les troubles musculaires.

Reste la polynévrite toujours longue à guérir par la vitamine B₁.

Ce démembrement clinique et pathogénique de la pellagre a constitué la première étape dans la description des avitaminoses nicotamiques qui peuvent exister isolément en dehors de tout syndrome pellagreu ». .

II) Formes monosymptomatiques

Un des traits cliniques les plus curieux de l'avitaminose nicotinique est la facilité avec laquelle se dissocient ses différentes manifestations cliniques comme le fait notamment remarquer L.-Justin Besançon.

Il est tout à fait courant de voir celles-ci se manifester par une symptomatologie uniquement ou à prédominance digestive, mentale ou cutanée.

C'est dans les pays d'endémie pellagreuse que l'on a décrit tout d'abord des formes à prédominance symptomatique.

Puis on a appris à les connaître dans les pays où la pellagre semblait rare, comme la France, l'Angleterre, les Pays scandinaves où les sujets pourtant ne semblaient pas placés dans les conditions sociales si particulières où se développe la pellagre.

D'une part, comme nous y insisterons plus loin, en l'absence d'une forte lumière solaire dans les pays tempérés, les manifestations cutanées sont peu fréquentes; d'autre part, il faut attacher beaucoup d'importance à toutes les causes de déséquilibre alimentaire et les conditions où celui-ci peut survenir, le rôle des diétitoxiques, les altérations de la muqueuse digestive, la fatigue physique prolongée, le manque d'hygiène.

Toutes ces causes dont on méconnaissait trop jusqu'ici l'importance dans le bon équilibre des besoins

de l'organisme en vitamines, expliquent qu'à l'heure actuelle ces formes monosymptomatiques sont encore, dans l'immense majorité des cas, ignorées, et l'on songe trop rarement à attribuer à l'avitaminose nicotinique ces manifestations disparates.

Nous décrirons successivement des *formes mentales, digestives, cutanées*.

A) Formes Mentales

De toutes les manifestations des avitaminoses nicotiques, les troubles mentaux sont certainement ceux qui présentent la symptomatologie la plus riche et la plus variée.

On les rencontre dans un très grand nombre de formes cliniques d'avitaminose nicotinique. Ces manifestations psychiques de la carence nicotinique peuvent aller depuis les altérations les plus légères du psychisme jusqu'aux **formes graves**, constituant l'encéphalopathie mortelle par carence nicotinique. La « folie pellagreuse » était bien connue depuis longtemps et il est remarquable de constater que c'est surtout sur l'amélioration plus ou moins marquée des symptômes mentaux que les différents expérimentateurs jugent l'efficacité d'une thérapeutique instituée chez leurs malades.

Ainsi Goldberger ayant proposé la levure de bière comme traitement de la pellagre, Turner, Ballif à l'hospice de Socola-Jassy s'aperçurent que ce traite-

ment ne paraissait plus répondre aux espérances que l'on avait primitivement fondées sur lui.

Turner, par exemple, a vu tomber 25 % de ses malades dans un état de stupeur profonde avec rigidité des extrémités, puis perte complète de conscience et mort.

Ramsdell, Magness, Ruffin et Smith constatèrent des résultats discordants dans les effets obtenus chez leurs malades par les extraits hépatiques, notamment sur les symptômes mentaux. Ils convinrent que certains extraits de foie étaient plus efficaces que d'autres.

C'est seulement après la découverte thérapeutique de la vitamine nicotinique que l'on s'aperçut de la spécificité de ce traitement dans la pellagre. L'effet sur les troubles mentaux était particulièrement frappant. Il permit de faire ressortir l'importance de ces troubles psychiques et la fréquence des formes mentales monosymptomatiques avec un minimum de symptômes digestifs.

C'est ainsi que l'on peut envisager tout d'abord :

1° DES FORMES SUBAIGUES ET LÉGÈRES.

Le fonds mental commun des sujets carencés en amide nicotinique est constitué par la psychasthénie.

Ces sujets sont irritables, pleins d'appréhension, et se décidant toujours difficilement à entreprendre ce qu'ils considèrent comme un acte important de leur vie. Ils se plaignent d'une sensation de tête vide. Dans

leur entourage on les prend pour des neurasthéniques, parfois ils sont pris pour des cénestopathes, souvent pour des intoxiqués.

Avec le Professeur Maurice Villaret et L.-Justin Besançon nous avons observé récemment un cas typique :

M^{me} M..., âgée de 39 ans, entre le 9 juin 1939 dans le service de M. le professeur Maurice Villaret, à l'hôpital Broussais. Elle nous est adressée par M. Croquefer, stomatologiste de l'hôpital, pour « stomatite aphteuse ».

A l'examen, on est tout de suite frappé par l'aspect de cette malade. Elle est émaciée, pèse 44 kgs 400 pour une taille de 1 m. 64, a perdu 10 kilogrammes depuis sept mois.

Elle présente surtout un état d'hébétude très prononcé, confinant à la stupeur. Son interrogatoire est très difficile, car elle répond à peine aux questions précises qu'on lui pose.

Après enquête familiale, on apprend que son comportement psychique, son caractère notamment se sont grandement modifiés surtout depuis sept mois, c'est-à-dire à peu près à l'époque où elle a présenté des poussées continues d'aphtes buccaux très douloureux. C'est ainsi que depuis cette époque, elle est devenue renfermée, constamment triste, pleurant pour un rien, souvent sans cause apparente : « J'ai une peur continuelle le soir de mourir et de perdre mes enfants », dit-elle. Elle ne s'intéresse plus à rien, ne sortant plus de chez elle depuis près d'un an que pour faire des achats urgents, et ne se décidant à les faire qu'après plusieurs jours de réflexion. Depuis près d'un an également, son alimentation est

de plus en plus restreinte et déséquilibrée. D'une part, elle avait fini par supprimer complètement la viande, les œufs, le poisson, à cause des douleurs très vives dues à une stomalite ; d'autre part, dit-elle, « à cause de ses chagrins continuels », elle restreignait son alimentation.

Enfin, plusieurs médecins consultés lui avaient conseillé de s'abstenir de viande et d'œufs. Il en résultait ainsi jusqu'ici une alimentation déficiente et déséquilibrée très pauvre notamment en protides d'origine animale.

Par ailleurs, elle présente une pigmentation brunâtre de la peau, sur le visage surtout, « en lunettes » autour des yeux, sur le cou, les mains et sur le reste du corps, notamment au voisinage des cicatrices et des zones de frottement.

La malade constate qu'elle brunit plus facilement au soleil cette année que les années précédentes. C'est ainsi qu'il y a deux mois, étant restée près d'une heure les bras nus à la fenêtre, elle avait constaté une pigmentation particulièrement marquée des deux avant-bras qui persiste encore très nettement maintenant.

A l'examen de la bouche, on remarque une glossite (langue rouge et sèche) avec fétidité de l'haleine et une stomatite : les gencives sont rouge vif et légèrement tuméfiées. Mais surtout de nombreuses ulcérations aphtoïdes sont disséminées : deux sur la face interne de la lèvre supérieure, deux sous la langue, trois sur les gencives inférieures. Ces pseudo-aphtes surviennent tout d'abord sous forme de poussées, coïncidant avec ses règles et durant huit jours environ, en commençant quatre jours avant l'époque de ses règles.

Mais depuis sept mois, ces poussées « aphteuses » sont continuelles, occasionnant des brûlures au passage des aliments et ne la laissant pas au repos un seul jour, sans

intervalle libre par conséquent, et préoccupant beaucoup la malade. Ces ulcérations se distinguent des aphtes banaux : 1° par leur fond grisâtre où fourmille une flore fusio-spirillaire ; 2° par leur multiplicité ; 3° par leur ténacité depuis sept mois.

Rien de particulier à signaler dans ses antécédents personnels et familiaux. Elle a deux enfants bien portants. Elle a toujours été bien réglée. Elle n'a pas de diarrhée et est plutôt constipée. Par ailleurs, cœur normal ; tension artérielle, 12-8 au Vaquez. Réflexes tendineux normaux. Réaction de Wasserman négative dans le sang.

Dans les urines, nous n'avons pas décelé la présence nette de porphyrines à trois examens successifs, du moins avec la technique employée (sans spectrographe).

L'urée sanguine est à 0,40.

La formule sanguine à l'entrée est :

Hématies : 4.380.000;

Leucocytes : 10.300;

Hémoglobine : 85 p. 100.

Valeur globulaire : 0,97;

Poly. neutro. : 72;

Eosinophile : 1;

Moyens mono. : 10;

Lymphocytes : 19;

Monocytes : 7.

Temps de saignement : 3 minutes 30 secondes.

Temps de coagulation : 5 minutes 30 secondes.

Signe du lacet : négatif.

Acide ascorbique dans les urines à l'entrée : 4 mmgr. p. 1000.

A partir du 12 juin, la malade est mise au traitement par les vitamines nicotiniques. Le 12 et le 13 juin, elle

reçoit 0 gr. 60 d'acide nicotinique pur en injection. A partir du 14 juin, on cesse les injections qu'on remplace par 0 gr. 25 d'un mélange à parties égales d'amide et d'acide nicotiniques donné par la bouche.

Le lendemain du début du traitement, on constate que l'aspect des ulcérations aphtoïdes s'est grandement modifié : le surlendemain celles-ci ont presque complètement disparu et ne sont plus douloureuses depuis la veille. La malade peut mastiquer sans ressentir la moindre gêne.

La vive rougeur des gencives autour des pseudo-aphtes a disparu également. La langue a un aspect normal. La fétidité de l'haleine a grandement diminué. Mais surtout on assiste en trois jours à une véritable transformation de son aspect et de son comportement psychique. On peut dire que trois jours après le début de son traitement, elle n'a plus le même psychisme ; elle paraît éveillée, s'intéresse à son traitement, sourit pour la première fois depuis son arrivée ; elle répond facilement aux questions. La famille est très frappée de ce changement rapide.

Son appétit est excellent, elle est étonnée de pouvoir manger, pour la première fois depuis longtemps des œufs, de la viande, sans ressentir la moindre douleur à la mastication. Son teint devient plus coloré.

Nous avons fait pratiquer un premier dosage de la nicotinamidémie par la méthode biologique mise au point par MM. Lwoff et Quérido qui ont bien voulu nous mesurer la nicotinamidémie d'un grand nombre de nos malades.

Un premier dosage fait le 9 juin 1939, trois jours avant la mise en traitement par l'amide nicotinique nous a donné le chiffre suivant : nicotinamidémie 6 mmgr. 2 par

litre, c'est-à-dire un chiffre qui, sans être très bas est néanmoins au-dessous du chiffre normal et compris dans la zone d'alarme.

Le 12 juin, la malade a commencé à être traitée, et le 16 juin un deuxième dosage a montré : nicotinamidémie, 7 mmgr. 1 par litre, c'est-à-dire un chiffre normal.

Il est à noter que jusqu'à cette date (16 juin), la malade était maintenue à un régime lacto-végétarien, donc pauvre en sources naturelles de vitamines nicotiques. Le relèvement de la nicotinamidémie est par conséquent dû entièrement au traitement par l'amide nicotinique.

Ainsi, la guérison clinique particulièrement rapide et remarquable observée chez cette malade va de pair avec le relèvement de la nicotinamidémie sous l'action du traitement par l'amide nicotinique.

En résumé, nous apportons l'observation typique d'une avitaminose nicotinique caractérisée :

1° Au point de vue clinique, par ce syndrome « troubles mentaux plus stomatite » qui a fait penser d'emblée à une avitaminose nicotinique.

Les troubles mentaux à tendance mélancolique avec stupeur, hébétude sont très accentués.

La stomatite comprend une glossite (langue rouge et sèche) et surtout des ulcérations aphthoïdes qui se distinguent des aphtes vrais par leur fond grisâtre, leur multiplicité, leur ténacité, leur caractère récidivant depuis des mois.

2° Biologiquement, par l'abaissement de la nicotinamidémie. Il est curieux de noter que dans cette

avitaminose vraie, par carence alimentaire, la nicotinamidémie est loin d'être aussi abaissée que dans d'autres syndromes non carentiels (Noël Fiessinger, Lwoff, QuérIDO et Albeaux-Fernet).

3° Par son étiologie caractéristique : pauvreté de l'alimentation en viande, lait et œufs.

4° Au point de vue thérapeutique, enfin, par l'action rapide de l'amide et de l'acide nicotiniques. En moins de trois jours, tous les symptômes mentaux ont disparu. La stomatite aphtoïde a été aussi vite et complètement guérie, comme dans l'observation rapportée ici même par M. René Cachera. Il est intéressant de voir, dans ces cas, disparaître l'infection fusospirillaire, sans aucun traitement local, sous l'influence de la seule thérapeutique du terrain carentiel.

Ainsi ces symptômes mentaux tirent leur importance du fait de la précocité de leur apparition, précédant l'apparition des symptômes digestifs. D'autre part, ces derniers paraissent souvent fort banaux. Comme le fait remarquer Spies, ces malades sont souvent pris pour des neurasthéniques. Cependant, comme le font ressortir J.-P. Frostig et T.-S. Spies, si variés en intensité que soient ces symptômes mentaux, ils se retrouvent avec une étonnante uniformité chez un même groupe de malades.

Etudiant les manifestations psychiques de leurs 60 malades sélectionnés atteints de symptômes légers de pellagre, ces auteurs classent ces symptômes en :

A. - Syndrome élémentaire subjectif :

a) Troubles psycho-sensoriels.

Les malades présentent des formes larvées de perversions sensoriels : certaines odeurs leur paraissent actuellement insupportables, certains aliments ont maintenant une saveur désagréable.

b) Troubles psycho-moteurs.

Instabilité; réaction vive au moindre bruit.

c) Troubles émotionnels.

Irritabilité, appréhension.

B. - Symptômes généraux du système nerveux central.

Asthénie et surtout fatigabilité. Difficulté à terminer un travail usuel. Insomnie, céphalée ressemblant au syndrome migraineux, débutant brusquement, à localisation frontale et temporale et accompagnée de scotome scintillant. En général ces malades sont des anxieux, avec tendance dépressive.

Sous l'action du traitement par la vitamine nicotinique, ces différents symptômes diminuèrent d'intensité puis disparurent complètement, le sujet reprenant son comportement psychique normal. Cependant *l'administration de riboflavine et de vitamine B₆ ne produit pas le même effet*. Les auteurs concluent en constatant : « qu'un déséquilibre alimentaire doit être invoqué dans la constitution de ces troubles psychiques. Ce déséquilibre alimentaire peut causer une désintégration de la personnalité ».

2° FORMES GRAVES — L'ENCÉPHALOPATHIE PAR CARENCE NICOTINIQUE.

Si la carence en vitamine nicotinique s'accroît et surtout devient plus prolongée, on voit se constituer une psychose très grave.

La fatigue, l'anorexie s'exagèrent. Le malade hypochondriaque a souvent des idées de suicide, il devient très irritable. Puis l'hébététure s'accroît, devient une stupeur de plus en plus profonde. Si cet état persiste en l'absence de thérapeutique appropriée le malade perd complètement conscience et l'on voit apparaître un peu de rigidité des extrémités, des réflexes incontrôlables de préhension et de succion. L'acuité auditive s'abaisse, accentuant encore l'état d'isolement du malade qui paraît inerte ; puis, après une phase de coma qui dure de un à plusieurs jours, cet état aboutit à la mort. C'est l'encéphalopathie par carence nicotinique qui est responsable des nombreux cas de mort signalés notamment aux Etats-Unis (9.000 par an).

Nous rapporterons tout d'abord la belle observation de L. Vernon et de M.-D. Evans publiée en avril 1939.

Il s'agissait d'un cas de « psychose avec anorexie mentale dont le seul symptôme physique de pellagre était une glossite et une stomatite modérée ».

Ce cas est particulièrement intéressant, car d'une part, il contribue à faire ressortir encore l'importance des troubles mentaux dans la pellagre et sur-

tout d'autre part il montre que les autres manifestations de cette affection peuvent être fort discrètes.

La lecture de cette observation permet ainsi de se demander si dans d'autres *psychoses avec anorexie mentale*, l'élément carenciel ne joue pas un rôle prépondérant dans l'éclosion des différentes manifestations psychiques que présentent ces malades.

En conséquence, il y aurait lieu d'envisager une thérapeutique appropriée à leur carence, et notamment l'apport de vitamines nicotiniques.

Dans le cas présent l'effet de la vitamine nicotinique s'est montré d'une efficacité particulièrement remarquable. L'auteur employant les expressions que l'on rencontre dans d'autres observations américaines, constate que l'effet fut « rapide et dramatique ».

Une femme âgée de 38 ans, qui se plaignait d'une fatigue considérable, maux de dents et anorexie, accusait des douleurs stomacales et autres manifestations douloureuses à siège très variable.

En août 1930, elle entre en observation à l'hôpital, ne présentant à ce moment aucuns symptômes mentaux vraiment particuliers.

Alors, son anorexie s'exagéra et devint rapidement complète; elle devint hostile, sujette à des crises de violence, désorientée dans le temps et dans l'espace, présentant des hallucinations visuelles, sa famille ne la reconnaissait plus.

Elle est très amaigrie, pesant 33 kgs pour une taille de 1 m. 56, température normale. Examen très difficile, malade très hostile, ne répondant à aucune question,

refusant toute nourriture même la boisson, gavage nécessaire. Dans ses antécédents, on ne trouve pas de cause d'intoxication.

Le 15 août, elle recevait 500 mmgr. d'acide nicotinique en doses fractionnées placées dans ses aliments.

Le lendemain, elle se nourrissait toute seule, le jour suivant, elle parlait d'une façon raisonnable, mais cependant paraissait encore hostile et soupçonneuse. Elle écrivit une lettre dont la lecture fait preuve d'une compréhension suffisante. 4 jours après elle était tout à fait raisonnable, sa conversation devenait agréable et coordonnée, elle déclarait qu'elle se sentait beaucoup mieux.

Depuis, la malade obtenait la liberté de se promener librement dans l'établissement, elle était devenue sociable, se nourrissait bien et le 1^{er} septembre 1938, pesait 39 kgs.

L'auteur ajoute que :

« Ce cas rapporté aurait probablement été classé comme type de schizophrénie ou psychose toxique, si un test thérapeutique n'avait été fourni par l'acide nicotinique. Une enquête soigneuse ne révéla aucun antécédent d'intoxication due à des barbituriques ou d'autres sédatifs, facteurs possibles de psychonévrose. Le seul symptôme physique de pellagre se résumait en une glossite très modérée avec stomatite. Il n'y avait pas de diarrhée et la malade après son retour à la santé accusait seulement une tendance à la constipation.

Le facteur carentiel évident dû à l'anorexie mentale de la malade joint à d'autres manifestations graves de psychoses a été très rapidement influencé par l'apport de vitamine P-p.

La psychose grave dans laquelle était tombée la malade a répondu d'une façon rapide et dramatique à l'administration de la vitamine anti-pellagreuse ».

En l'absence de la thérapeutique par la vitamine nicotinique, l'état d'hébétude et de stupeur dans lequel tombent ces malades peut devenir si profond que l'on porte souvent les diagnostics les plus variés : tumeur cérébrale, encéphalite léthargique, intoxication bromurée ou éthylique. MM. H.-M. Gleckley, V.-P. Sydenstricker et L.-E. Geeslin rapportent les observations de 19 malades qui présentaient tous un état mental commun : hébétude s'accroissant progressivement pour devenir un état véritablement stuporeux. Cet état était si profond chez 3 malades qu'on avait suspecté l'existence d'une tumeur cérébrale chez l'un, d'une encéphalite léthargique chez l'autre, d'un hématome chronique sous-dure-mérien chez le troisième. Trois malades présentaient des crises délirantes, l'un une crise dépressive. Aucun ne présentait des symptômes de névrites périphériques, mais cinq d'entre eux avaient une hypo-acousie accentuée qui disparut sous l'action du traitement nicotinique.

Chez tous ces malades, il était remarquable de constater qu'il n'existait aucun des symptômes classiques de pellagre et aucun d'eux n'avait les antécédents typiques de cette affection.

« Tous sauf deux avaient une glossite caractérisée par une langue anormalement rouge, avec ou sans atrophie papillaire et ulcérations muqueuses. Chez l'un seule-

ment, on notait une stomatite, il n'existait des lésions cutanées chez aucun; deux présentaient une vaginite banale non caractéristique; un seul avait de la diarrhée qui survint pendant la mise en observation. La majorité de ces malades était d'âge mûr et porteurs d'affections organiques qui pouvaient être considérées comme une cause possible de leurs symptômes mentaux. Ainsi onze avaient des symptômes de sclérose artérielle compliqués chez l'un d'une syphilis nerveuse et deux autres une intoxication alcoolique chronique avancée. »

Les auteurs ont procédé de la façon suivante :

Tout d'abord ils établirent un « groupe de contrôle » constitué par des malades présentant des affections bien définies : accidents vasculaires cérébraux, tumeur du cerveau, intoxication bromurée et qui présentaient dans l'ensemble un état mental semblable.

Ils commencèrent par réhydrater leurs malades, chez quatre de ceux-ci, ils administrèrent de la vitamine B₁ par voie buccale ou intramusculaire. Aucune amélioration ne suivit.

Ils injectèrent ensuite chez tous de 100 à 300 mgr. d'acide nicotinique par jour. Les effets de cette thérapeutique furent frappants.

Dans quatre cas, la vitamine amena une amélioration notable ; chez tous les autres on assista à une véritable résurrection des malades.

Les auteurs tiennent pour certain que « le traitement par la vitamine nicotinique a pratiquement

sauvé la vie de tous leurs malades et que beaucoup de ceux-ci meurent par suite de la méconnaissance des symptômes mentaux de la pellagre alors que les signes classiques de cette affection sont absents.

Beaucoup d'eux font partie de ce groupe de malades dont la mortalité est élevée et que l'on étiquette « artério-sclérose cérébrale ou cérébro-médullaire ». Ils sont hospitalisés et traités en conséquence jusqu'à ce qu'ils meurent de broncho-pneumonie intercurrente.

Cinq de leurs malades présentaient une hypoacousie manifeste. « Il est très difficile d'évaluer l'amélioration de l'audition qui suit le traitement nicotinique. Indubitablement cette surdité était plus accentuée pendant la période stuporale, mais dans deux cas on pouvait noter une amélioration de l'acuité auditive alors que l'hébétude avait disparu... L'hébétude devenant un état de stupeur profonde peut être le seul symptôme d'une pellagre sévère et la thérapeutique nicotinique se justifie comme étant le seul moyen possible jusqu'à présent de diagnostiquer de tels cas. »

Jolliffe et ses collaborateurs considèrent ces vues comme pleinement justifiées également.

Ayant étudié 150 cas qu'ils intitulent « encéphalopathic syndrome » et dont l'évolution jusqu'ici était presque toujours fatale, ils pensent que « ce syndrome peut être la seule manifestation d'une maladie par carence ou qu'il peut survenir avec d'autres ma-

nifestations pellagreuses, ou associée à une polynévrite due à une déficience en vitamine B₁, ou encore aux troubles oculo-moteurs d'une névrite centrale. »

Le tableau clinique de ce syndrome encéphalopathique est plus ou moins bien défini et est caractérisé par une perte de conscience, rigidité segmentaire des extrémités et des réflexes incontrôlables de préhension et de succion.

Il ne survient pas exclusivement chez les alcooliques et les deux Spies et Sydenstricker ont observé ce syndrome dans des cas de pellagre endémique, sans alcoolisme.

Joliffe et ses collaborateurs se sont attachés à étudier d'une façon précise et prolongée un nombre très important de leurs malades. Ils se sont assurés que ces troubles mentaux si graves relevaient bien uniquement de la carence en vitamine nicotinique et non pas d'autres avitaminoses ; leurs observations qui portent sur six années d'études suivies sont particulièrement démonstratives à cet égard.

Ces malades présentaient tous avec d'autres symptômes variés associés, ce syndrome d'encéphalopathie dont nous avons vu la gravité du pronostic. Les uns avaient une glossite avec stomatite, d'autres des polynévrites plus ou moins développées, d'autres enfin ne présentaient vraiment que le tableau d'encéphalopathie.

Tout d'abord 47 malades maintenus au régime alimentaire ordinaire de l'hôpital reçurent une solution de 5 p. 100 de dextrose dans du sérum physiologique.

45 moururent avec les symptômes d'encéphalopathie progressivement croissante. Ensuite, 15 malades dont beaucoup avaient une polynévrite reçurent de 50 à 200 mmgr. de thiamine (Vitamine B₁) par la bouche tout en étant maintenus au régime ordinaire de l'hôpital. (*Voir tableau suivant.*)

Ces 15 malades moururent sans aucune amélioration de leurs symptômes d'encéphalopathie.

Traitement	Nombre de cas	Morts Nombre	p. 100	Mort due à d'autres causes	Mortalité corrigée p. 100
Régime de l'hôpital (dextrose et solution saline	47	45	95,7	3	89,4
Régime de l'hôpital, dextrose et solution saline. Thiamine (vitamine B ₁)	15	15	100	0	100
Régime riche en vitamine. Dextrose et solution saline. Vitamine B complexe	66	15	62,2	7	51,5
Régime carencé en vitamine B complexe. Dextrose, solution saline. Acide nicotinique ..	22	7	31,8	4	13,6

Sur les 66 malades suivants, 43 avaient des symptômes actuellement reconnus comme certainement dus à une carence nicotinique. Tous ces malades furent maintenus à un régime riche en vitamine B complexe : levure de bière, extrait de foie total et extraits variés de foie. 25, ou 37,8 p. 100 de ces malades guérèrent. Les autres moururent en présentant toujours le tableau de l'encéphalopathie progressive,

constituant ainsi une mortalité de 62,2 p. 100. Sept de ces derniers étaient, en plus, porteurs d'affections mortelles (trois tuberculoses pulmonaires avancées, deux pneumonies, une septicémie à streptocoque hémolytique, une cirrhose hépatique). Sans tenir compte de ces sept cas, nous obtenons une mortalité corrigée de 51,5 p. 100. Ces résultats suggèrent que le ou les facteurs responsables doivent être recherchés dans le groupe de la vitamine B complexe, en dehors de la thiamine.

Peu de temps après le début de l'emploi de l'acide nicotinique dans la cure de la pellagre, les auteurs l'expérimentèrent sur 22 malades présentant le syndrome encéphalopathique typique.

Ils commencèrent tout d'abord à leur donner une solution de sérum physiologique avec dextrose et les maintinrent à un régime extrêmement pauvre en vitamine B complexe. Ils leur administrèrent ensuite par la bouche de 55 mmgr. à 1 gr. par jour d'acide nicotinique. Ils n'ont eu que 13 % de décès.

Lorsque les symptômes encéphalopathiques disparurent, ils donnèrent à leurs malades un régime alimentaire riche en vitamine B et traitèrent ensuite ceux des symptômes qui leur paraissaient redevable de la thiamine ou riboflavine. Pourquoi, chez tous ces malades, n'existe-t-il ni troubles digestifs ni manifestations cutanées de pellagre, alors que l'état général et les troubles mentaux sont si graves ? Pourquoi chez certains note-t-on seulement une glossite et une stomatite parfois légère ? Joliffe et ses collaborateurs

pensent que lorsque la carence nicotinique est rapidement complète et durable, elle se manifeste par un syndrome encéphalopathique isolé d'autant plus grave.

Par contre, lorsque la carence n'est que partielle, elle se manifeste par des symptômes cutanés, digestifs et mentaux associés. Ainsi, dans les formes graves de l'encéphalopathie par carence nicotinique, les modifications structurales, muqueuses et cutanées n'ont pas le temps de se développer. Les auteurs pensent cependant que « s'il existe d'autres causes d'encéphalopathie que la carence nicotinique, l'administration de cette vitamine ne doit pas atteindre, cependant, le stade d'irréversibilité ».

B) Formes Digestives

Ces formes sont un des reflets les plus fidèles de la tendance pellagreuse dans les régions septentrionales ou tempérées, où, en l'absence d'une forte lumière solaire, les lésions cutanées sont moins apparentes.

C'est dans ces conditions que certains symptômes qui, à première vue, n'avaient rien de typiquement pellagreux, doivent être considérés cependant comme des manifestations d'avitaminoses nicotiniques.

Ainsi, un syndrome bien typique sera caractérisé par une inflammation du tube digestif avec stomatite et diarrhée chronique.

1° FORME BUCCALE

Elle se révèle uniquement par une glossite, une stomatite, *isolée* ou *associée*.

La glossite est faite simplement d'une langue uniformément rouge vif ou sèche. (La langue présente parfois quelques fissures douloureuses.)

D'autre fois, la pointe et les bords sont rouges et légèrement tuméfiés, le milieu de la langue est saburrale.

Quant à la stomatite, elle est véritablement aphteïde. Ce sont des pseudo-aphtes qui se distinguent de l'aphte banal parce que leur couleur est plus grise que l'aspect beurre frais classique (L. Justin-Besançon). Quelquefois, ces aphtes sont géants. L'examen microscopique y révèle une abondante flore fusospirillaire. Deux autres caractères achèvent de les différencier de l'aphte banal : leur multiplicité et leur durée. La multiplicité n'est pas de règle, souvent il s'agit d'une ulcération unique. Leur ténacité mérite d'être soulignée. Ils durent des mois, des années, persistent continuellement dans la cavité buccale avec des alternatives de poussées fort douloureuses et des périodes d'accalmie où ils ne disparaissent pas complètement cependant.

Le caractère commun de ces pseudo-aphtes est de céder en 48 heures *pour ne plus revenir*, sous l'influence du traitement par la vitamine nicotinique.

Manson-Bahr, en 1851, avait été frappé, lors d'un séjour à Ceylan, par un tableau clinique de glossite

avec stomatite survenues chez des prisonniers indigènes soumis à un régime complètement dépourvu de viandes fraîches (poissons salés presque exclusivement). Ils considéraient l'étiologie pellagreuse comme probable.

Les observations américaines, roumaines, françaises insistent sur la survenue de glossite avec des excoriations eczémateuses aux commissures de la bouche et perlèche de la lèvre inférieure. Mais comme nous l'avons exposé (paragr. 1, page 29), on doit penser à l'association d'une avitaminose B₂.

Manson-Bahr et Ransford rapportent l'histoire d'une femme vivant en Angleterre depuis 1929, très bien portante jusqu'en 1933. Cette femme souffre depuis cette date d'une diarrhée persistante jusqu'à maintenant (1938) : Cinq à six selles par jour, jaunâtres, mousseuses, liquides et s'accompagnant de coliques abdominales. Puis une glossite douloureuse apparut quelques temps après : langue rouge, surtout à la pointe et sur les bords, douloureuse, salivation exagérée et lésions croûteuses aux commissures labiales rappelant les lésions de perlèche. Plusieurs fois admise dans différents hôpitaux et considérée bientôt comme atteinte d'un ulcère gastrique, une autre fois comme atteinte de sprue, elle fut soumise à un régime pauvre en protides d'origine animale.

Ces manifestations ne font que s'exagérer et la glossite devint littéralement intolérable : langue paraissant complètement dénudée, très douloureuse,

gros amaigrissement, malade très déprimée, diarrhée persistante, *aucune lésion cutanée*.

Admise à l'hôpital en juin 1938, elle reçoit par jour 150 mmgr. d'acide nicotinique ; le lendemain, disparition de la diarrhée, le second jour, la glossite diminue ; en 48 heures, la perlèche disparaît ; 10 jours après le début du traitement, on pouvait considérer la malade comme guérie. L'impression de malaise continue, et la dépression, ainsi que les douleurs gastriques, ont disparu. Trois semaines après le début du traitement, la malade a repris 3 kgs.

En France, Chevallier et Brumpt, en insistant sur les troubles digestifs concomitants, et notamment sur la diarrhée fréquemment associée, ont évoqué un rapprochement possible entre les aphtes récidivants et la sprue. C'est en partant de cette hypothèse qu'ils ont eu l'idée d'employer l'hépatothérapie dans certains aphtes récidivants ; dans plusieurs cas, le succès obtenu a répondu à leur attente.

R. Cachera rapporte l'observation suivante d'un cas où la seule administration d'amide nicotinique a suffi à faire disparaître d'une façon extrêmement simple, des lésions jusqu'alors rebelles à toute thérapeutique.

Il s'agissait d'une malade âgée de quarante-quatre ans, atteinte d'aphtes **buccaux à répétition** depuis deux années qui nous a été adressée le 15 décembre 1938 par son stomatologiste, après épuisement de tous les trai-

tements antiseptiques locaux et de diverses tentatives d'auto-vaccinothérapie dénuées de succès.

Les ulcérations siégeaient **sur la langue** principalement et aussi sur la face interne des joues, les piliers du voile, les gencives; elles se reproduisaient pour ainsi dire sans interruption, **une poussée nouvelle** survenant avant que la précédente fut **cicatrisée**. Très douloureuses, empêchant la mastication, elles constituaient une infirmité véritable.

Il existait aussi dans ce cas des troubles digestifs associés, à type de colite, **non amendés** par une appendicectomie déjà ancienne.

Cette malade avait eu, d'autre part, de l'urticaire depuis l'année 1928 et depuis 1935, des crises d'œdème de Quincke à répétition. En 1937, lors de la première apparition des **aphtes buccaux**, les crises semblaient même avoir été particulièrement fréquentes. En raison de ces faits, nous souvenant aussi avoir guéri un cas analogue par une thérapeutique désensibilisante, nous **avons d'abord** soumis cette malade à un traitement par l'auto-hémothérapie l'hyposulfite de soude et l'éphédrine.

Sous son influence, les œdèmes de Quincke ont disparu; mais les aphtes ont continué à récidiver avec la même régularité.

Nous avons alors institué un traitement par l'acide et l'amide nicotinique, *per os*, à la dose quotidienne de 0 gr. 40 en dix jours; les ulcérations buccales disparurent et, pour la première fois depuis deux ans, aucune poussée nouvelle ne se produisit plus. Cette malade revue un mois plus tard, demeurait guérie. Actuellement, cette guérison persiste; la malade, sans jamais avoir repris d'amide nicotinique, n'a plus jamais accusé la moindre récurrence.

On se rappelle que c'est à partir des extraits hépatiques qu'Elvehjem et ses collaborateurs ont cherché à isoler le facteur anti-pellagreu. En 1937, leurs recherches aboutissaient à identifier celui-ci comme étant l'amide nicotinique.

En confrontant ces observations, il devient lumineux de constater que c'est grâce à leur teneur élevée en amide nicotinique que les extraits hépatiques ont pu guérir les aphtes récidivants de la bouche.

Comme le font remarquer Chevallier et Brumpt, un rapprochement est à établir entre les aphtes récidivants et la sprue.

Comme nous le verrons plus loin (parag. VI, p. 107), à la suite des deux cas rapportés par Jens-Bing et Bendt-Brauger, avec L. Justin-Besançon et J. Caroli, nous avons observé dans un cas particulièrement sévère de sprue, une action remarquable de l'acide nicotinique sur les symptômes accusés par notre malade, en particulier sur le nombre et la nature des selles.

Avec le professeur Maurice Villaret et L. Justin-Besançon, nous avons eu l'occasion d'étudier l'action de l'amide nicotinique chez une de nos malades présentant sept ulcérations aphtoïdes évoluant en même temps dans la cavité buccale.

Nous avons déjà rapporté l'observation de cette malade (par. II, page 36) qui présentait des troubles mentaux manifestes. Rappelons que depuis sept ans, elle accusait des poussées continues d'ulcérations

aphtoïdes fort douloureuses qui rétrocedèrent très rapidement sous l'action du traitement par l'amide nicotinique.

Chez une autre de nos malades atteintes de tuberculose pulmonaire très étendue et largement évolutive, nous avons obtenu par deux fois un chiffre de nicotinamidémie très bas : 4 mmgr. 4 et 4 mmgr. 2 à quatre jours d'intervalle (par. V, page 94).

Cette malade présentait une glossite légère, et une ulcération aphtoïde unique sur la gencive supérieure.

Le jour même de la mort de cette malade, nous avons pu constater le matin la disparition de l'aphte et de la glossite après trois jours de traitement par l'acide nicotinique.

2° FORMES DYSPEPTIQUES

Nous avons vu que dans les régions où la pellagre ne sévit pas d'une façon endémique, les malades présentent une glossite et une stomatite à type particulier, se plaignent de brûlures gastriques, anorexie, alternatives de diarrhée et de constipation, météorisme abdominal (Manson-Bahr et Ransford ; R. Cachera).

Il s'agit de manifestations fort banales. Ce que l'on peut noter, en dehors d'un peu de fatigue et plus encore de fatigabilité, ce sont des brûlures gastriques avec un certain ballonnement abdominal des alternatives de diarrhée et de constipation, des diarrhées chroniques. Mais chez ces malades, l'aspect de la

langue est assez particulier. Ils présentent, en effet, presque constamment une glossite : la pointe et les bords de la langue sont rouges et légèrement tuméfiés; le milieu est saburral. Ils sont souvent anorexiques et cette anorexie tend à augmenter la carence alimentaire et les troubles digestifs dont ils souffrent, quand un régime trop strict, prescrit par leur médecin ou trop scrupuleusement observé par eux-mêmes, n'est déjà pas une cause de déséquilibre alimentaire.

Nous verrons plus loin (par. IV, page 73), que des symptômes digestifs relèvent directement d'une altération de la muqueuse stomacale.

De véritables « pellagres gastroprives » ont été créées expérimentalement et reconnues chez des malades gastrectomisés ou ayant subi une gastro-entérostomie.

Elles posent le problème important et fort intéressant d'une fonction anti-pellagreuse de l'estomac à telle enseigne que cette fonction n'existant plus, ou étant fort altérée, la vitamine nicotinique reste sans action sur des symptômes pourtant typiques d'avitaminose nicotinique, qu'elle fait d'ailleurs rétrocéder d'une façon très rapide chez les sujets gastrectomisés et traités par des extraits de muqueuse stomacale.

Chez des pellagreux, l'école de Cincinnati a mis en évidence des lésions de la muqueuse gastrique qui rappellent les lésions des muqueuses gingivales et linguales de ces malades.

3° FORMES RECTALES

G. Invernizzi, en employant de grosses doses d'extraits hépatiques, a obtenu des effets très heureux dans certaines rectites, et dans son travail sur la thérapeutique des colites, il insiste sur ce mode de traitement dont les effets sont d'ailleurs reconnus par différents auteurs.

Récemment, certaines rectites hémorragiques semblent avoir été nettement améliorées par l'amide nicotinique (Cain).

C) Formes Cutanées

Pigmentation et érythèmes constituent les deux principales manifestations cutanées de l'avitaminose nicotinique ; dans nombre de cas relatés par les auteurs américains, suisses, anglais, allemands, français, pour ceux-ci de longue date déjà (Hardy, Gougerot, Gaucher, Perrin, Brault, Nicolas, Burnin, Meyer, Heine, Gaté), il s'agissait d'éruptions qualifiées « pellagroïdes » survenant dans des régions endémiquement sans pellagre.

Ces manifestations cutanées étaient tout à fait prédominantes, les symptômes muqueux (glossite, stomatite) peu accentués, les symptômes digestifs étaient inexistant, ou peu nets.

Quoi qu'il en soit, un fait capital indispensable à l'éclosion de ces troubles cutanés est leur déclenchement à la suite d'une exposition au soleil, même de courte durée.

La pigmentation, souvent peu accusée, siège habituellement au niveau du visage et aux parties exposées au soleil. Les malades eux-mêmes se plaignent de brunir très facilement et redoutent la lumière solaire qui leur provoque des érythèmes.

Les érythèmes sont plus persistants ; ils réalisent, soit des placards rouges avec de véritables phlyctènes, « aspect de brûlure » (Maurice Villaret, L. J.-Besançon, H.-P. Klotz et Sikorav), soit des érythèmes suintants et légèrement croûteux (G. Bickel).

Elles peuvent, certaines fois, prendre l'aspect d'*hydroa vacciniforme* caractérisé par l'apparition, au printemps ou en été, d'une éruption vésiculaire qui laisse des cicatrices semblables à celles de la variole.

Norgaard et E.-S. Tobiassen, d'autres auteurs : Illing, Maassen, ont relaté des éruptions apparues soudainement sur la face dorsale des deux mains, avec vésicules et pustules dans le cas relaté par les auteurs danois.

Ceux-ci décrivent également un cas analogue survenu chez une femme au cours d'une anémie pernicieuse. « La malade accusait, depuis plusieurs années, de la sécheresse de la peau, avec gerçures profondes entre les doigts et sur la face dorsale des mains, le tout associé à du prurit et à une poussée subite de gonflement et de rougeur des régions atteintes, avec poussées de vésicules et d'ulcérations. »

Ces éruptions s'accompagnent souvent de porphyrie, elles sont volontiers prurigineuses et, insistons-y encore, très fréquemment déclenchées par la lumière solaire ; simple exposition au soleil parisien dans le cas de Maurice Villaret, L. Justin-Besançon et H.-P. Klotz ; bain de soleil de deux heures dans le cas de G. Bickel.

Cette action délétère du soleil semblait avoir été quelque peu oubliée depuis que l'on considérait la pellagre comme due avant tout à une maladie par carence, en laissant de côté l'action indubitable des causes déclenchantes comme la lumière solaire.

Il y a 200 ans, les Italiens appelaient la pellagre « Mal del sole ».

Il existe des lésions eczémateuses localisées aux membres supérieurs, notamment bras, qui s'accompagnent de stomatite parfois légère, quelquefois aphthoïde, et réagissant à l'amide nicotinique.

Nous avons eu récemment l'occasion d'en rencontrer un cas analogue chez un alcoolique.

L. Justin-Besançon considérant l'aspect très particulier de ces manifestations cutanées qui réagissent d'une façon si nette à la vitamine nicotinique et qui étaient jusqu'ici baptisées d'« éruptions pellagroïdes » propose très justement d'abandonner ce terme qui tend à égarer la pathogénie, pour employer celui de « pellagre à forme cutanée ».

III) Formes frustes et inapparentes

1) Chez le nourrisson et l'enfant

Les nombreuses enquêtes faites aux Etats-Unis sur le genre de vie et les symptômes divers rencontrés dans les familles de pellagreuX, insistent particulièrement sur les manifestations présentées par les enfants d'une centaine de ces pellagreuX.

Ces symptômes sont particulièrement vagues et beaucoup, malgré leur importance, n'étaient pas du tout jusqu'ici rattachés à une avitaminose nicotinique.

On note surtout un syndrome digestif: inappétence, digestions difficiles, diarrhée alternant avec constipation, état saburral de la langue et des lèvres, associé à un syndrome mental. Ces enfants sont paresseux, ont beaucoup de peine à concentrer leur attention: la taille et le poids sont nettement au-dessous de la normale.

T.-D. Spies, W.-B. Bean et F. Ashe font ressortir dans leur enquête que le régime de la mère pendant la grossesse était défectueux, l'enfant avait été sevré après la naissance et soumis à un régime artificiel.

Voici le passage le plus important de leur relation :

« Ayant observé les enfants de quelques centaines de familles de pellagreaux, nous avons constaté que beaucoup de ces enfants avaient des symptômes précoces de pellagre. Ils présentaient les symptômes suivants : depuis quelques années, ils perdent du poids et ne grandissent pas normalement. Leur progrès à l'école sont lents, leur incapacité à concentrer leur attention est notoire, ils s'intéressent à peu de choses ; fréquemment, leur appétit est diminué, ils présentent des indigestions avec vomissements, brûlures de la langue et des lèvres, constipation. Quand on interroge les parents, ils les déclarent boudeurs, ils crient et pleurent facilement.

Une enquête soigneusement faite sur les habitudes alimentaires de la famille montre que l'alimentation de la mère pendant la grossesse était insuffisante et que peu de temps après la naissance, l'enfant avait été sevré et avait reçu une quantité insuffisante de lait maternel.

Ainsi, on pouvait dire que peu de temps après leur naissance, ces enfants constituaient un véritable problème pour leur alimentation.

Un grand nombre montrait une préférence pour un ou deux aliments et refusaient les autres. L'alimentation était habituellement riche en hydrates de carbone, le lait, la viande et les œufs étaient rarement donnés en quantités suffisantes. Lorsque ces enfants

présentaient des symptômes cliniques évidents de pellagre, il s'agissait de glossite caractéristique et de dermatite.

Mais beaucoup d'enfants, pendant très longtemps, avaient été soumis à un régime insuffisant et déséquilibré, et n'avaient pas, cependant, présenté des symptômes caractéristiques de pellagre.

Il n'y a aucun doute que la thérapeutique par l'acide nicotinique dans tous ces cas, a été aussi effective que chez l'adulte atteint de pellagre. »

2) Chez l'adulte

Dans les nombreuses observations relatées par les auteurs américains et roumains, un grand nombre de leurs malades présentaient des formes frustes.

Elles sont caractérisées par une fatigue avec hypochondrie, stomatite « pellagroïde », alternatives de diarrhée et de constipation. C'est ce que Stannus, en 1936, décrit sous le nom de « pellagre fruste ».

Il y a lieu de noter particulièrement, dans ces formes frustes, la fréquence d'une stomatite avec pyorrhée alvéolo-dentaire et présence de fusospirilles associée à une fatigue mentale avec dépression.

3) Chez la femme enceinte

Les auteurs américains avaient insisté depuis plusieurs années sur la recrudescence des signes cliniques cutanéomuqueux au cours de la grossesse.

Récemment, Dignonnet et M^{lle} Garnier, en se servant de la méthode de dosage de Lwoff et Quérigo (parag. VI, page 149), ont étudié la nicotinamidémie chez les femmes gravides.

L'ensemble de leurs résultats met en évidence la fréquence de l'hyponicotinamidémie dont la baisse est parfois considérable.

Parmi les facteurs que l'on peut invoquer pouvant concourir à créer cette déficience, il y a lieu de noter les vomissements fréquents et la consommation propre du fœtus, l'hypoacidité gastrique pouvant entraîner des troubles de l'absorption.

Les avitaminoses de la femme gravide sont connues, notamment la carence en vitamine B₁, la survenue de polynévrites qui sont facilement guéries par un régime riche en vitamines B concentrées.

Les auteurs ont résumé leurs recherches dans le tableau suivant :

N°	Age	Parité	Age de la grossesse (en mois)	Sang	Fatigue	Chlo. asma	Poly-névrite	Œdèmes	Vomissements	Nicotinamidémie mgr. p. 100
D 15	34	V°	9	—	0	0	0	+	0	0,73
D 18	18	I°	9	{ 4,2 m. Hb=72	0	0	0	0	0	0,61
D 20	19	I°	8	—	0	+	0	0	+	0,68
D 22	27	IV°	9	—	0	0	0	0	+	0,71
D 14	24	II°	9	—	—	—	0	0	+	0,77
D 5	26	IV°	6½	{ 3,53 m. Hb=85	—	±	0	0	0	0,66
D 8	33	III°	6	—	+	0	0	±	+	0,71
D 11	27	IV°	7	—	+	±	0	±	+	0,64
D 13	23	II°	5	—	—	±	0	+	0	0,81
D 3	18	I°	4	Hb=85	++	0	0	±	0	0,60
D 9	35	II°	8	{ 3,6 m. Hb=80	+++	0	0	±	0	0,37
D 17	22	III°	7	{ 3,8 m. Hb=70	+++	±	±	+	0	0,55
D 19	29	VI°	9	—	++	0	0	+	+	0,55
D 21	33	IV°	9	{ 4 m. Hb=80	+++	+	0	0	++	0,40
D 23	28	VI°	9	—	+++	+	±	0	+	0,57

1°) Sang; m : millions d'hématies par mmc. Hb : hémoglobine.

2°) Fatigue; 0 : grossesse très bien supportée, pas de fatigue; — : pas de fatigue. + à +++ : appréciation de l'état général et de la fatigue.

3°) Vomissements; 0 : pas de vomissements. + à +++ : importance relative des vomissements au début de la grossesse. Dans un cas seulement (D 23), il y a eu des vomissements au 5^e mois.

Remarques diverses; D 9 et D 23 ont présenté une constipation très marquée. D 21 a montré une pigmentation assez importante de la face et des bras, qui est apparue un mois avant le dosage.

Ils donnent la conclusion suivante :

« On remarquera, dans le tableau, le parallélisme entre l'hyponicotinamidémie et la fatigue.

Nous ne voulons pas dire que cette fatigue est une conséquence de l'hyponicotinamidémie. Elle peut être aussi bien une manifestation d'une multicarence, d'autant plus qu'une constatation parallèle à la nôtre d'une corrélation entre la diminution de l'excrétion urinaire de vitamine B₁ et la fatigue a déjà été signalée dans le cas de femmes enceintes. On notera également dans le cas D 9 que la nicotinamidémie très basse (0,37) était accompagnée d'une constipation très marquée. Il s'agissait d'une femme ne mangeant que très peu de viande, une fois tous les deux jours et ne consommant que très peu de lait et d'œufs. »

4) Formes inapparentes

Ce sont les dosages de la nicotinamidémie dans le sang qui révèlent la fréquence de ces formes que l'on peut qualifier de vraiment inapparentes.

Nous avons vu l'intérêt de cette recherche chez les femmes enceintes, comme l'ont montré L. Digonnet et M^{lle} Garnier.

Parmi les 21 femmes gravides étudiées, il est à noter que celles présentant un chiffre abaissé de nicotinamidémie accusaient surtout une fatigue, caries dentaires augmentées, fréquence des rhumes, diminution de l'acuité visuelle, ce que les auteurs appellent « petits signes de déficience ».

Ceux-ci peuvent être la conséquence d'une multicarence, mais il est bien certain que l'avitaminose nicotinique joue un rôle dans leur apparition comme le confirme le chiffre des dosages.

Comme nous le verrons au paragraphe V, nous avons trouvé avec Maurice Villaret et L. Justin-Besançon, un chiffre de nicotinamidémie abaissé dans 3 cas d'avitaminoses associées.

Dans le premier cas, il s'agissait d'une polynévrite alcoolique, dans les deux derniers cas : scorbut, dont l'un particulièrement net et dont l'autre présentait en plus une stomatite légère avec une ulcération aphtoïde unique.

IV) Formes étiologiques

A) Avitaminose nicotinique et carences alimentaires

Tous les pellagrologues américains insistent d'une façon toute particulière sur l'importance primordiale de la carence alimentaire en vitamine nicotinique dans l'éclosion des différentes manifestations de la pellagre.

Etant donné la présence quasi-unique de cette vitamine dans la viande, œufs, levure, ils mettent en valeur la fréquence des cas où la viande était absente de la ration alimentaire, ou ingérée de façon très insuffisante.

Le régime auquel Spies et ses collaborateurs soumettent leurs malades ne comprend ni viande, ni œufs durant la période de traitement par les dérivés nicotiniques. C'est ainsi que la carence d'apport peut résulter d'une disette, telle les innombrables cas observés en Espagne, à la suite de la récente guerre civile, où les restrictions alimentaires furent sévères (Velasco Pajares).

Pour Goldberger et son école, en particulier, la pellagre n'apparaît que lorsque l'apport alimentaire est insuffisant en vitamines nicotiniques. Cependant, il est à noter que les régimes pellagrogènes des auteurs américains contiennent beaucoup de maïs. Ainsi Wheeler constate que dans les régimes pellagrogènes,

les calories tirées du maïs atteignent 54 %, celles des protéines maïdiques, 66 % des protéines totales. Aussi, en dehors d'une déficience en facteur P-P, s'est-on demandé si le maïs, plus particulièrement, pouvait participer d'une façon active dans l'éclosion des symptômes pellagres.

Les défenseurs de la théorie maïdique allèguent l'action d'une toxine du maïs, point de départ d'accidents pellagres.

Il est certain que cette affection est d'autant plus répandue que les régions où elle éclate sont plus riches productrices de maïs et cette céréale la base fondamentale de l'alimentation populaire.

Les auteurs roumains, notamment, insistent sur l'importance d'une « toxalbumine » dans le maïs ; Chick, Aykroyd, d'une part, Mallandy, d'autre part, admettent une théorie mixte. Ces auteurs posent la question d'une toxine pellagrogène contenue dans le maïs, rendant nécessaire l'augmentation en vitamine P-P.

Ainsi s'explique la raison pour laquelle des sujets gros mangeurs de maïs ne font pas de pellagre en associant des doses régulières et suffisantes de « protecteurs » (lait, viande, certains légumes, comme tomates et épinards).

Des cas de pellagre ont été signalés chez des consommateurs de mélasse de sucre de canne (Blosser). Des auteurs américains, France, Bates, Barker et Matthews, rapportent l'observation d'une femme de

64 ans présentant des ulcérations linguales, un syndrome cutané avec lésions écailleuses et parfois ulcéreuses, par ailleurs faiblesse générale, psychasthénie, perte de poids considérable. Cette femme naquit et habita constamment une région sans pellagre endémique.

Une étude soignée et précise de son régime alimentaire permet, d'une part, d'écarter l'alcoolisme ; pendant les deux années précédentes, elle n'absorbe que très rarement des légumes, fruits et *viandes fraîches*. Son menu consistait approximativement en pain, beurre, conserves, tels que jambon en boîte, pâté en boîte, graisses.

Le chiffre total des calories était insuffisant.

La malade est soumise à un régime déficient en vitamine du groupe B, c'est-à-dire sans viande, ni œufs, ni lait, très riche, par contre, en hydrates de carbone, légumes secs. Elle reçoit quotidiennement, pendant 12 jours consécutifs, 100 mmgr. d'acide nicotinique, puis 300 mmgr., les douze jours suivants.

L'effet du traitement, en particulier, sur le syndrome cutané-muqueux fut « *dramatic* ».

Etudiant à Porto-Rico, le régime alimentaire de leurs malades sélectionnés atteints, les uns de sprue, les autres d'anémie pernicieuse, d'autres encore de pellagre, Castle, Rhoads, Lansen et Payne constatent que dans les trois cas, le régime alimentaire était à peu près le même.

Ils ne mangeaient que rarement de la viande et du poisson frais, quelques-uns, cependant, de la viande et des œufs une fois par semaine.

Leur alimentation se composait, dans la règle, de morue salée, haricots, riz, poissons de conserve. Les légumes verts, tels que la laitue, les pois, étaient souvent employés.

Etant donné la consommation habituellement énorme aux Etats-Unis des conserves alimentaires, on peut se demander si, dans certains cas, l'insuffisance de consommation de viande fraîche, œufs frais, ne prédisposent pas à l'éclosion de manifestations d'avitaminoses nicotiniques.

Ainsi, c'est le *déséquilibre alimentaire* qui est fondamental dans la constitution de ces carences : un trop long abus de maïs, de mélasse de sucre de canne, dans le cas de Blosser, d'hydrates de carbone sous différentes formes, les erreurs de régime, les régimes déséquilibrés trop longtemps prescrits par les médecins.

Charles Richet rapporte l'histoire d'une femme âgée de 62 ans, hypertendue et légèrement hyperthyroïdienne qui fut mise au régime sans viande quinze ans auparavant. Elle présentait, lors de son admission un syndrome « pellagroïde » des membres inférieurs. Sous l'influence du régime carné (associé à la thyroxine), la pellagre « s'atténua en quelques semaines ».

Mais la malade présentait encore une coloration brunâtre qui n'avait pas complètement disparu.

Il aurait été évidemment intéressant d'observer l'action d'une cure nicotinique sur cette pigmentation.

Après avoir été frappé par l'asthénie et le caractère renfermé de cette malade, l'auteur remarque que « la psychasthénie du triste mangeur de nouille est classique » ; « ce n'est pas le meilleur médecin qui met au régime le plus sévère ».

B) Avitaminoses nicotiques par altération

de la muqueuse digestive. Les pellagres gastro-privés et le problème d'une fonction anti-pellagreuse de l'estomac

Après la lecture de certaines observations d'avitaminoses nicotiques, notamment les formes monosymptomatiques, frustes et inapparentes, il est remarquable de noter que la déficience en facteur nicotinique dans l'alimentation ne paraît pas toujours très évidente.

Ceci ressort notamment de la lecture de quelques-unes des observations d'auteurs français en particulier la belle observation de R. Cachera sur l'action frappante de l'amide nicotinique, chez une malade atteinte depuis deux ans d'aphtes récidivants fort douloureux de la bouche et qui, jusqu'ici, avaient résisté à toute thérapeutique.

Cette malade n'a plus jamais souffert de la moindre poussée aphteuse depuis deux ans, époque où pendant quelques jours seulement elle a été soumise au traitement nicotinique. Son régime alimentaire semblait pourtant toujours le même et suffisamment riche en vitamines nicotiques. C'est qu'en

effet, en dehors de l'action de certaines infections ou toxiques (alcool), il existe d'autres causes.

Au tout premier rang de celles-ci, il faut noter les altérations de la muqueuse digestive, notamment chez ces malades qui présentent en dehors de leurs lésions muqueuses de la bouche des symptômes digestifs : gastrite ou diarrhée, quelquefois peu accentuées.

Dès les premières applications de l'acide nicotinique, on s'est demandé s'il n'y avait pas lieu de considérer dans la pellagre comme l'exposent Sydenstricker, Thomas Stannus, un facteur extrinsèque proprement vitaminique : carence alimentaire et un facteur intrinsèque hormonal analogue au principe de Castle dans l'anémie pernicieuse, mais non identique.

Le foie serait le grand réservoir réunissant les deux facteurs.

On explique la survenue des formes endémiques lorsque le facteur extrinsèque manque ou surtout est insuffisant, et des formes endogènes lorsque le facteur intrinsèque n'est pas produit en quantité suffisante ou manque.

La gastrite pellagreuse était reconnue depuis longtemps. Les relations des différents pellagrologues signalent la présence fréquente mais non constante d'achylie gastrique dans la pellagre. L'école de Cincinnati signale la présence d'altérations gastriques : ulcérations, érythèmes.

Des améliorations notables de symptômes pellagreuX ont été remarquées après ingestion d'extraits de muqueuse gastrique. Sydenstricker, notamment, a traité six pellagreuX qui présentaient des symptômes de gravité moyenne et deux des symptômes particulièrement sévères par du suc gastrique pur ou de la viande prédigérée. Chez ces malades, il nota une amélioration rapide des signes cutanés et muqueux, ainsi que le rétablissement d'une sécrétion gastrique normale.

Ce sont les Danois Pétri et ses collaborateurs Boggeld, Søbörg, Ohlsen, Wanscher, Noorgaard et Bing qui relatèrent les premières observations expérimentales de pellagre gastroprive.

Chez de très jeunes chiens ou de jeunes porcs, la résection opératoire de l'estomac provoque constamment une pellagre particulièrement grave et à évolution chronique.

Si l'on adjoint aux régimes de ces animaux de grandes quantités de levure on n'observe aucun changement dans les symptômes pellagreuX et dans l'évolution de la maladie. Par contre, l'adjonction de suc gastrique humain ou de « ventriculin » (poudre d'estomac de porc) apporte une amélioration rapide et remarquable chez ces animaux.

Des photographies particulièrement suggestives montrent l'aspect très différent de deux jeunes porcs gastrectomisés, soignés l'un par la levure de bière : arrêt de la croissance, aspect ridé et amaigri; l'autre

traité par des injections de suc gastrique et d'extrait de muqueuse porcine : croissance normale, aspect pléthorique.

Plus récemment Pétri, Norgaart et Bandier ont gastrectomisé huit porcs. Ils les soumirent à un régime carencé en vitamine nicotinique analogue à celui de Chick dans le traitement de la pellagre porcine, puis donnèrent 65 à 100 mgr. par jour d'acide nicotinique, dans les deux dernières semaines ils doublèrent les doses. Ce sont à peu près les mêmes doses employées dans la pellagre (« langue noire ») du chien. Ils se servirent en outre de quatre porcs gastrectomisés comme témoins. Ils les soumirent à un régime normal et varié (orge, seigle, porridge, lait, légumes avec un peu d'huile de foie de morue).

Dans les deux groupes, on note une inhibition quasi totale de la croissance, avec modification cutanéo-pileuse : érythème, éruption squameuse; la formule sanguine montre une baisse considérable du taux de l'hémoglobine (90 % à 45 % en moyenne), une légère anémie, apparition d'une microcytose. Il est à noter que les changements sont même plus accentués chez les animaux traités.

Ce n'est qu'au bout d'un an que l'on vit apparaître des troubles digestifs avec diarrhée, des manifestations caractéristiques intéressant le système nerveux périphérique, les éléments du sang.

Ils concluent en constatant que :

« Dans l'ensemble, l'administration quotidienne d'acide nicotinique, alternativement par la voie buccale et par la voie parentérale durant une période de 6 mois et demi n'a produit aucun effet sur le caractère et l'évolution clinique de la pellagre gastro-prive chez les porcs. »

Miller et Rhoads en 1935 appliquèrent chez 15 porcs le régime de base de Goldberger. Ils observèrent les mêmes signes que Pétri et ses collaborateurs avec, en outre, une anémie à macrocytes et à microcytes, des lésions de la muqueuse buccale et de l'hyperplasie de la moelle osseuse.

D'autres auteurs, Chick en particulier, rapportent les mêmes conclusions dans ces observations avec rétrocession de ces troubles par l'acide nicotinique.

Mais il est à noter que les symptômes de polynévrite ne sont pas influencés par le traitement nicotinique.

Pétri et ses collaborateurs concluent en observant « qu'en dépit des variations observées, l'on peut conclure que les deux cas de pellagre gastro-prive et par nutrition carencée chez le porc, appartiennent au même groupe de conditions morbides, d'apparition de la pellagre humaine ».

Mais ils insistent sur ce fait que *l'effet puissant et rapide de l'acide nicotinique ne peut se manifester que lorsque l'estomac est intact.* « So presence of the stomach appears to be prerequisite to the manifesta-

tion of the therapeutic action of nicotinic acid in pellagra. »

Les auteurs ont même établi qu'en réséquant simplement la région pylorique, on obtenait le même résultat. Mais, *dans ce cas, la présence d'un peu de muqueuse fundique ou de la région du cardia permet alors l'action « spécifique » de la vitamine nicotinique.*

A côté de ces observations de pellagre gastro-prive expérimentales, des cas absolument indubitables de pellagre gastro-prive humaine ont été relatés récemment. Ces cas sont d'autant plus dignes d'être remarqués que la littérature médicale rapporte de rares cas d'anémie pernicieuse après résection gastrique totale, alors que l'on note des résultats si favorables dans le traitement des anémies par les préparations de muqueuse gastrique.

Il apparaît donc que le facteur intrinsèque dont la carence provoque cette anémie pernicieuse est produit ailleurs que dans l'estomac.

Par contre, lorsque l'on lit les différentes relations sur les symptômes notés à la suite de gastrectomies, on note la constatation de symptômes psychiques plus ou moins accentués, psychasthénie surtout, des symptômes médullaires parfois qui rappellent ceux qui accompagnent les anémies pernicieuses, et souvent des manifestations cutanées et surtout muqueuses, alors qu'il n'y avait pas de modifications pathologiques notables.

Maintenant nous savons que certains de ces symptômes avaient le caractère de manifestations d'avitaminose nicotinique.

Les auteurs américains ont d'ailleurs rapidement rattaché le syndrome glossite et stomatite post-opératoire à un état subpellagreu.

Ce syndrome doit donc être considéré comme une manifestation d'avitaminose nicotinique. Il se manifeste par une langue rouge, sèche, douloureuse, présentant parfois quelques fissures, des ulcérations superficielles et un exsudat purulent jaunâtre le long des bords.

Parfois seules la pointe et les bords sont rouges et légèrement tuméfiées, le centre est saburral.

Iling, Simpson et Lévy ont rapporté des cas de pellagres développées après résection gastrique pour cancer.

Hanssen combattit efficacement une pellagre ainsi apparue par de grandes quantités d'extrait de foie. Maassen rapporte un cas de pellagre apparue après gastro-entérostomie.

France et ses collaborateurs rapportent l'histoire de deux cas apparus environ une semaine après l'intervention.

Ces malades vomissaient si fréquemment avant et après l'intervention que pendant plusieurs semaines leur alimentation consista pour une part importante dans les injections intra-veineuses de sérum glucosé.

Dans le premier cas, il s'agissait d'une femme de 25 ans, opérée de pyonéphrose avec pyélite importante. Le deuxième cas concernait un homme de 61 ans opéré de gastro-entérostomie et présentant par ailleurs une tuberculose pulmonaire évolutive. Malgré les phénomènes infectieux de ces deux malades, les injections intra-musculaires d'acide nicotinique à raison de 10 mgr. par jour amenèrent la disparition de la glossite, l'appétit augmenta et l'état général s'améliora considérablement.

Aussi les auteurs suggèrent l'emploi de vitamine nicotinique dans les cas de vomissements incoercibles et d'anorexie, ainsi que dans certains états post-opératoires comme les interventions sur l'estomac; chaque fois en somme qu'après une intervention on est obligé de réduire l'ingestion d'aliments.

Enfin Norgaard et Tobiassen rapportent l'histoire de deux cas qui illustrent d'une façon remarquable la fonction anti-pellagreuse de la muqueuse gastrique.

Dans le premier cas, il s'agissait d'une gastro-entérostomie pour ulcère gastrique remontant depuis huit ans. Cette malade qui souffrait d'un syndrome ulcéreux longtemps avant l'intervention continua à se plaindre de symptômes dyspeptiques persistants plusieurs annés après l'intervention.

Fait curieux, les symptômes dyspeptiques subjectifs disparurent alors que s'établissaient des symptômes cutanés de pellagre et des symptômes nerveux.

Ceux-ci consistaient en psychasthénie, lassitude, hypochondrie et quelques signes vésicaux qui paraissent d'origine incontestablement médullaire; il existait également des troubles paresthésiques.

Les manifestations cutanées se caractérisent par un érythème avec une poussée de vésicules sur la face dorsale des mains et des doigts qui pouvait rappeler l'allure d'une éruption saisonnière. *Dans le deuxième cas*, il s'agissait de l'apparition d'un syndrome pellagreux au cours d'une anémie pernicieuse.

Il existait des manifestations cutanées analogues au cas précédent : mêmes perturbations de l'état mental de la malade, troubles gastro-intestinaux, troubles médullaires assez accentués qui n'étonnent pas étant donné la fréquence de ces troubles dans les syndromes anémiques. On note une achylie gastrique avec anachlorhydrie presque totale.

Un traitement par les extraits de foie amena, dans ce cas, une amélioration des symptômes propres de l'anémie; mais il n'eut aucune action sur le syndrome cutanéomuqueux.

Une préparation gastrique connue sous le nom de « pylorin » amena une amélioration extrêmement nette des symptômes cutanéomuqueux qui s'aggravèrent par contre à nouveau quand on remplaça cette dernière thérapeutique par des extraits hépatiques.

Aussi les auteurs danois insistent-ils sur l'importance capitale de la fonction gastrique dans ces formes de pellagre. Il faut donc reconnaître par

l'étude de ces observations encore bien restreintes mais qui iront certainement en se développant dans l'avenir, que l'apparition et l'évolution du syndrome complexe, cutanéomuqueux, mental et digestif des avitaminoses nicotiques endogènes, est liée à la valeur fonctionnelle de l'estomac. Comme corollaire à cet état de chose il faut avoir toujours présent à l'esprit les conséquences cliniques sérieuses qui risquent de survenir chaque fois que l'on croit devoir pratiquer une gastrectomie ou même entérostomie, et l'importance de la thérapeutique par la vitamine nicotinique associée aux extraits de muqueuse gastrique, dans la guérison et la prévention de ces troubles.

C) Influence des diéto-toxiques : alcool

Tous les pellagrologues insistent sur la nécessité d'interdire sévèrement l'alcool au cours de toute thérapeutique anti-pellagreuse.

Dans la littérature de la pellagre, l'alcoolisme est très souvent reconnue dans l'étiologie des troubles accusés par les pellagreux.

Spies, Bean et Stone rapportent que sur 73 de leurs malades présentant une pellagre endémique, celle-ci s'était développée chez 11 d'entre eux atteints d'alcoolisme chronique.

Il est certain que dans les régions où la pellagre n'est pas endémique, l'alcoolisme également constitue l'une des conditions favorisant les plus fréquentes.

Bickel à Genève, Maurice Villaret, L.-Justin Besançon, H.-P. Klotz et Sikorav à Paris ont décrit l'observation d'un syndrome pellagreux survenu chez un alcoolique après une exposition au soleil. F. Mainzer et M. Krause rapportent l'histoire d'un alcoolique, gros buveur de whisky, ayant déjà eu des crises de delirium tremens et qui présenta une nouvelle attaque mentale associée à des manifestations gastro-intestinales sévères et à une stomatite aiguë.

Ces symptômes ont disparu dans les douze heures après l'administration de 60 ctgr. d'acide nicotinique. Avant le traitement, l'auteur avait donné de grosses doses de vitamine B₁ sans aucun résultat. La prompte réponse clinique aux effets de l'acide nicotinique fait penser que le manque de vitamine nicotinique est un facteur important dans le développement du delirium tremens.

D) Influences exogènes : la lumière solaire

Les poussées évolutives de la pellagre et les différentes manifestations cliniques de cette affection commencent à se manifester au printemps; et depuis plusieurs siècles on avait remarqué et mis en évidence l'influence de la lumière solaire dans le déclenchement des accidents pellagreux et particulièrement les lésions cutanées.

Comme nous le verrons plus loin, la lumière solaire déclenche des dermatoses (parag. VI, p. 101) qui sont

influencées par la vitamine nicotinique alors que, par ailleurs, il n'existe pas de symptômes de pellagre.

La porphyrinurie semble d'observation presque constante au cours des poussées évolutives de la pellagre et paraît plus abondante lorsque les accidents cutanés sont plus intenses (Spies et ses collaborateurs).

Si, cependant, une relation n'a pas encore été nettement envisagée entre la constance d'une abondante porphyrinurie et l'intensité des accidents cutanés, il semble indubitable que la porphyrine a une action photosensibilisatrice qui peut provoquer l'apparition de différentes lésions de la peau, non seulement vésiculeuses, comme celles de l'hydroa vacciniforme, mais aussi érythémateuses et papuleuses.

Lorsqu'on injecte de la porphyrine à des animaux et qu'on les expose à la lumière solaire, ceux-ci souffrent de dermites et parfois de foyers nécrotiques avec perte de substance comme le fait remarquer T. Hernando.

Meyer-Betz se fit injecter dans les veines de l'hémato-porphyrine et une demi-heure après il exposa ses bras à la radiation d'une lampe de Finsen; il en résulta une grande infiltration avec œdème cutané et plus tard un ulcère qui guérit, en laissant une cicatrice. Deux jours après, s'étant exposé au soleil, pendant dix minutes, il vit apparaître un érythème et une infiltration considérable de la peau.

E) Facteurs prédisposants

En dehors de l'*alcoolisme* dont nous avons déjà montré l'importance comme diétotoxique, il faut signaler les *infections chroniques*, le travail excessif sous l'action délétère de la *lumière solaire*, toutes les causes d'*altération profonde et prolongée de la muqueuse digestive* (par. IV, p. 73) avitaminoses nicotiques par altération de la muqueuse digestive) la *grossesse* (paragr. III, p. 65, Formes frustes chez la femme enceinte) où nous rappellerons que parmi les facteurs invoqués pouvant concourir à cette déficience, il y a lieu de noter les vomissements fréquents, la consommation propre du fœtus, l'hyperacidité gastrique pouvant entraîner des troubles de l'absorption.

V) Multicarences et avitaminoses nicotiniques

A) Pellagre et avitaminoses associées

Nous avons vu (paragr. I, p. 19) que l'on doit actuellement considérer la pellagre comme une avitaminose complexe par défaut de plusieurs facteurs appartenant tous au groupe hydrosoluble B; c'est ainsi qu'il existe des symptômes qui sont justiciables d'une carence

- en thiamine (vitamine B₁);
- riboflavine (vitamine B₂);
- pyridoxine (vitamine B₆)

en dehors de la carence en vitamine nicotinique qui reste de beaucoup la plus importante chez les pellagres.

Nous avons rappelé la fréquence des polynévrites dans la pellagre (paragr. I, p. 27). Sur le total des 74 pellagres étudiés par Spies et ses collaborateurs, dix présentaient des symptômes de polynévrite qui ne réagirent qu'à la vitamine B₁. Il est remarquable de constater que les autres avitaminoses C, A et D semblent se rencontrer peu fréquemment au cours de la pellagre.

Cependant, comme le font remarquer Nitzulescu, il existe dans la littérature de la pellagre des cas indubitables de malades ayant présenté des gingivorragies, des hémorragies sous-cutanées et qui relèvent d'une avitaminose C.

Dans un cas relaté par un auteur scandinave, le malade se plaignait d'héméralopie (avitaminose A).

Chez d'autres les radiographies ont montré des décalcifications osseuses (avitaminose D).

Bien qu'on rencontre en très petite quantité la vitamine D dans un régime carencé en vitamine nicotinique, cependant comme le font remarquer Niztescu et Popovicu « la vie des champs et l'irradiation solaire paraissent corriger cette déficience et combattre efficacement l'action décalcifiante du maïs ».

Plus importants, semble-t-il et intéressants sont les cas de carences reconnus cliniquement associés à des avitaminoses nicotiniques inapparentes.

B) Multicarences et avitaminoses nicotiniques inapparentes

Depuis les remarquables travaux de G. Mouriquand et de son école sur les « précarences et le terrain carentiel », l'étude des avitaminoses inapparentes prend de jour en jour plus d'importance. La reconnaissance de plus en plus fréquente de formes frustes d'avitaminoses montre bien le rôle des « dystrophies inapparentes » et l'action des différents facteurs nécessaires dans la constitution d'un état carencé.

Ces considérations contribuent à éclairer l'importante question du terrain que l'on invoque si facilement et qui demeure toujours si obscure; le terrain constituant une entité mal définie, véritable maquis dans lequel on se réfugie aussitôt qu'apparaît une difficulté, dans l'élaboration d'une théorie physiopathologique, ou qu'on tente d'expliquer les raisons d'un échec thérapeutique.

L'étude des avitaminoses principalement envisagées sous leur forme de « dystrophie inapparente » comme l'a montré Mouriquand, « permet de pénétrer très avant dans l'étude des terrains relevant d'un déséquilibre alimentaire lié à ces avitaminoses ».

Ces conceptions, qui ont déjà été appliquées à l'étude des avitaminoses inapparentes A. B. C. D. s'appliquent également à celles des avitaminoses nicotîniques avec cette particularité que cette dernière, sous sa forme inapparente, paraît peut-être encore plus étendue que les précédentes. Les dystrophies jouent un rôle important dans l'éclosion des différentes formes de pellagres classiques. Nous en donnerons comme exemple particulièrement caractéristique l'observation de V.-B. Babès : « Pendant la guerre, dans un camp allemand, vivaient côte à côte des prisonniers russes et roumains soumis à une alimentation carencée. Des soldats russes firent du scorbut alors que des Roumains faisaient de la pellagre. Ces derniers bien portants au départ, fils de paysans, avaient eu depuis leur enfance une alimen-

tation à base de maïs (mammaliga). » Ils étaient en état de « dystrophie inapparente » et c'est sous l'action de facteurs particuliers (refroidissement, expositions répétées au soleil) que se révélèrent leurs symptômes de pellagre dûs à l'alimentation déséquilibrée du camp de concentration.

Aussi, lorsqu'on se trouve en présence de sujets où l'on a été frappé par un déséquilibre général du terrain, une « dystrophie » peu apparente tout d'abord et si, d'autre part surtout, se surajoute l'action de « diétotoxiques » comme l'alcool par exemple, il est particulièrement intéressant de rechercher une avitaminose. Ce sont là en effet les conditions optima permettant le développement d'une carence. Mais le plus généralement celle-ci est fruste et surtout inapparente. On la soupçonne tout au plus, il convient de la préciser.

C'est alors que prennent une importance capitale les différentes mesures permettant de l'apprécier.

Les méthodes de dosage constituent donc les meilleurs éléments de détection des avitaminoses inapparentes chaque fois qu'on les soupçonne par la connaissance et l'étude de leurs conditions d'apparition.

Ils mettent en valeur aussi la très grande fréquence des multicarences et la nécessité, en présence d'une carence reconnue d'en rechercher systématiquement d'autres associées chaque fois qu'il existe une méthode de dosage précise et ayant fait ses preuves.

Ces recherches contribuent à éclairer la physiopathologie et la thérapeutique des symptômes cliniques où il est reconnu qu'un élément carentiel joue un rôle dans leur constitution.

C'est ainsi qu'il existe maintenant une méthode de dosage biologique très précise de l'amide nicotinique dans le sang, basée sur la recherche du taux de la nicotinémie.

Nous exposerons plus loin le principe de cette méthode biologique. Elle a été remarquablement mise au point récemment par MM. Lwoff et Quérido (par. VII, p. 149) et a montré que la nicotinamidémie normale varie au grand maximum entre 0,62 et 0,89.

L'expérimentation clinique a permis de montrer qu'en pratique, c'est entre 0,70 et 0,90 que se tient la nicotinémie normale, et qu'entre 0,60 et 0,65 se trouve la zone d'alarme qui ne permet pas cependant de dire qu'à ce taux la nicotinamidémie est très nettement abaissée. L'écart maximum d'erreur est au voisinage de S p. 100.

Cette méthode de dosage nous a permis de reconnaître des formes frustes d'avitaminoses nicotiniqes et des cas insoupçonnés jusqu'ici d'avitaminose nicotinique inapparente associée, notamment dans deux cas de scorbut et un cas de polynévrite alcoolique sans aucun symptôme de pellagre.

Grâce à A. Lwoff et A. Quérido, que nous sommes heureux de remercier ici, nous avons pratiqué trente dosages de nicotinamidémie dans des états patholo-

giques très divers et nous avons constaté que dans les affections cardiaques, dans des cas de cirrhoses, de septicémies, une maladie de Basedow, une leucémie myéloïde, une maladie de Parkinson post-encéphalitique, nous avons obtenu des chiffres de nicotinamidémie normaux. Mais sur nos trente dosages nous avons constaté sept chiffres de nicotinamidémie au-dessous de la normale dont quelques-uns très au-dessous du chiffre normal.

Deux chiffres anormalement bas concernent un cas d'ictère grave au cours d'une cirrhose et confirment par conséquent les constatations faites précédemment par M. N. Fiessinger et M. Albeaux-Fernet.

Deux autres concernent deux maladies du sang, et trois autres enfin, ont été pour nous l'objet de constatations que nous croyons intéressantes sur les syndromes de multicarences. Aussi les étudierons-nous ici.

Ces trois premières observations que nous résumerons très brièvement constituent trois cas où coexiste par ailleurs un autre facteur carentiel. Ce sont : un cas de polynévrite alcoolique et deux cas de scorbut, dont l'un associé à une tuberculose. Nos résultats en montrant dans ces trois cas un chiffre de nicotinamidémie au-dessous de la normale, renforcent la notion des multicarences et celle des « diétotoxiques ». Des cas de scorbut associé à une avitaminose nicotinique ont déjà été signalés cliniquement, notamment dans la sprue (Jens-Bing et Bendt-Broager). Mais ce sont

surtout les associations d'avitaminoses B₁ et de pellagre qui ont été décrites et considérées comme fréquentes.

Nous avons vu que sur un total de soixante-treize pellagreux sélectionnés et traités par l'acide nicotinique, T.-S. Spies et W.-B. Bean découvrent dix cas de névrites périphériques associées. La thérapeutique par la vitamine B₁ amena la guérison des symptômes névritiques, qui n'avaient pas été influencés par l'action de l'acide nicotinique, celle-ci ayant fait disparaître de son côté tous les symptômes de pellagre.

Il y a fort longtemps déjà que les cliniciens français avaient insisté sur le rôle de l'alcoolisme dans l'apparition des dermatoses pellagreuses. Nous rappellerons le cas rapporté par Maurice Villaret, L. Justin-Besançon et H. Pierre Klotz et Sikorav à la suite également d'un cas analogue reconnu par Bickel et concernant une pellagre observée chez un alcoolique.

Dans les deux cas, il s'agissait d'une avitaminose inapparente révélée par une insolation accidentelle.

L'alcoolisme crée des besoins supplémentaires en vitamine nicotinique comme il en crée en vitamine B₁. Notre observation montrant une polynévrite alcoolique avec chiffre anormalement bas de nicotinamidémie renforce ces données et montre l'importance du rôle des « diétotoxiques ». Elle montre qu'en l'absence de tout signe de pellagre, il existe des multi-

carences et notamment une hypo-avitaminose nicotinique chez les alcooliques :

OBSERVATION I. — L'observation suivante est celle d'une femme âgée de 55 ans, entrée dans le service le 14 mars 1939, présentant des symptômes typiques de polynévrite alcoolique des membres inférieurs avec troubles moteurs et sensitifs : abolition des réflexes tendineux, rotuliens et achilléens.

Traitée d'abord par les extraits hépatiques en injections puis vitamine B₁ en injections du 5 au 13 mai 1939. Ces différents modes de traitement avaient amené une amélioration des troubles fonctionnels et une augmentation de poids.

Un premier dosage montre le 13 mai 1939 :

Nicotinamidémie, 0,49.

A partir de cette date les injections de vitamine B₁ sont arrêtées et la malade reçoit chaque jour 0 gr. 20 d'amide nicotinique en injection intra-musculaire et 0 gr. 10 d'acide nicotinique *per os*.

Le 23 mai, un deuxième dosage montre :

Nicotinamidémie, 0,79.

L'examen de la malade montre que les réflexes rotuliens et achilléens restent toujours abolis jusqu'à maintenant mais la force musculaire est nettement améliorée.

Le poids passe de 63 kg. 800 le 10 mai à 67 kg. le 30 mai.

Cependant une certaine amélioration du poids avait déjà été enregistrée avant le début du traitement par les dérivés nicotiniques.

Cette observation fait ressortir l'augmentation rapide de la nicotinamidémie sous l'action du trai-

tement par des doses encore faibles de dérivés nicotiniques chez une malade présentant un chiffre bas de nicotinamidémie. En sept jours, le chiffre anormalement bas est revenu à la normale sous l'action du traitement.

Notre première observation de scorbut associée à une avitaminose nicotinique chez une malade atteinte de tuberculose pulmonaire est particulièrement intéressante à étudier à plusieurs points de vue.

OBSERVATION II. — Il s'agit d'une femme âgée de 40 ans, entrée dans le service le 17 mai 1939 et envoyée par son médecin pour hémoptysie survenue huit jours auparavant et persistant actuellement sous forme de crachats purulents teintés de sang.

A l'examen nous avons été d'emblée frappé, d'une part par l'extrême émaciation de la malade, un teint jaune très particulier et la dissémination de multiples petites taches sur le corps, notamment sur les membres inférieurs, réalisant l'apparence de pétéchie. Une ecchymose sur la face externe de la cuisse droite, au niveau d'une injection sous-cutanée. La malade est dans un véritable état de stupeur, ne répond que par monosyllabes; on est obligé de l'alimenter de force.

A l'examen de la bouche : glossite légère, gros aphte solitaire sur la gencive supérieure.

Nous apprenons que depuis trois mois surtout la ration alimentaire de cette malade est très insuffisante, non pas à cause d'une misère physiologique, mais par suite d'anorexie.

L'examen physique, bactériologique et radiologique confirme l'existence d'une tuberculose pulmonaire très étendue et largement évolutive.

La formule sanguine montre :

— G. R. : I. 990.000

— G. B. : 40.000

— Hémoglobine : 60 %.

Formule leucocytaire :

— poly. neutrophiles 86 %

éosinophiles 1 %

basophiles 0

monocytes 5 %

myélocytes 7 %

lymphocytes 1 %

— Temps de saignement : 4 minutes et demi.

— Temps de coagulation : 9 minutes.

Les recherches de l'acide ascorbique dans les urines montrent :

— 19 mai : 0

— 23 mai : traces

— 24 mai : 0.

Nicotinamidémie :

— le 19 mai 1939 : 0,44

— le 23 mai 1939 : 0,42

La malade meurt le 25 mai 1939, et l'autopsie montre une tuberculose ulcéro-caséuse étendue aux 2/3 des deux poumons.

A partir du 20 mai, la malade a reçu *per os* 0 gr. 10 d'acide nicotinique et 0 gr 40 d'acide nicotinique en injections.

Cette observation permet de faire ressortir trois constatations :

1° Tout d'abord, la *coexistence d'une avitaminose C et d'une avitaminose nicotinique*, développées chez

une malade anorexique atteinte de tuberculose pulmonaire avancée, et confirme ce fait que les infections, la tuberculose pulmonaire notamment, sont des facteurs d'avitaminoses au même titre que les diétotoxiques comme l'alcool.

Ainsi les tuberculeux sont prédisposés aux multicarences et dans notre cas, carence C et nicotinique étaient associées.

2° D'autre part, le jour même de la mort de cette malade, après 3 jours de traitement par l'amide nicotinique, nous avons pu constater le matin, *la disparition de l'aphte et de la glossite*.

Ces constatations confirment les résultats déjà exposés par R. Cachera sur l'action de la vitamine nicotinique dans les aphtes récidivants et la nôtre également (parag. II, page 36).

OBSERVATION III. — L'observation suivante montre l'apparition d'un scorbut chez un chômeur professionnel âgé de 49 ans, entré dans le service le 5 mai 1939; alimentation insuffisante et déséquilibrée, notamment très pauvre en légumes et en fruits, pauvre en protides d'origine animale.

Le malade amaigri présentait de petites hémorragies péri-capillaires au niveau des membres inférieurs et une ecchymose spontanée à la face externe de la cuisse droite.

Les gencives saignaient au moindre contact.

Il existait une pigmentation brunâtre des téguments face et dos de la main notamment. Une asthénie assez marquée.

Le 6 mai 1939 : acide ascorbique 0 dans les urines, de même les jours suivants.

Nicotinamidémie : 0,64, c'est-à-dire un chiffre qui, sans être bas, est cependant très légèrement au-dessous de la normale, compris dans la zone d'alarme.

Traité par 0 gr. 60 d'amide nicotinique en injection et 0 gr. 40 *per os*, par jour (total 1 gr. d'amide nicotinique).

Ce traitement a été poursuivi jusqu'au 14 mai 1939, pour arriver en **diminuant progressivement** jusqu'à 0,20 d'amide nicotinique *per os*. Parallèlement le malade a reçu par jour 300 mmgr. d'acide ascorbique par jour.

Actuellement le purpura, l'ecchymose et les hémorragies gingivales ont complètement disparu depuis plusieurs jours ainsi que l'asthénie.

Il est à noter que la pigmentation du malade paraît nettement en voie de régression ; cette régression a frappé le malade lui-même.

La nicotinamidémie, le 17 mai 1939 : 0,74.

La thérapeutique par l'amide nicotinique a, par conséquent, fait rapidement monter son chiffre à la normale.

En résumé, sur nos 30 malades présentant des manifestations cliniques très diverses, nous avons 7 cas où la nicotinamidémie était au-dessous du chiffre normal parmi lesquels : deux cas de scorbut dont l'un chez une malade atteinte de tuberculose pulmonaire et un cas de polynévrite alcoolique.

Dans le premier cas de scorbut, la thérapeutique par l'acide ascorbique associée à l'amide nicotinique a amené la disparition progressive des signes frustes

de scorbut : ecchymose, purpura, hémorragies gingivales, il nous a semblé que la pigmentation même avait nettement diminué.

Ces deux modes de thérapeutique réunis ont contribué à relever l'état général. Dans le dernier cas de scorbut, chez une malade arrivée au dernier stade d'une tuberculose pulmonaire évolutive, nous retiendrons que l'amide nicotinique a fait disparaître rapidement la glossite et l'aphte.

Dans le cas de polynévrite des membres inférieurs, bien que l'état général de la malade soit devenu excellent maintenant et la démarche plus facile, nous n'avons pas pu constater encore jusqu'ici de signes nettement objectifs d'amélioration comme la réapparition des réflexes tendineux par exemple.

Dans l'ensemble, ces dosages biologiques fort précis contribuent à étendre largement le champ d'investigation des avitaminoses nicotamiques et permettent de découvrir l'importance, bien connue depuis les travaux de Mouriquand, des avitaminoses inapparentes des multicarences, et l'influence des diétotoxiques.

C'est tout un aspect nouveau de la pathologie des avitaminoses qui est à l'étude.

VI) Manifestations cliniques influencées par la vitamine nicotinique en dehors des avitaminoses

Les applications de la vitaminose nicotinique ont été faites dans une série de manifestations très variées qui ne semblent avoir aucun lien entre elles à première vue et qui paraissent sortir du cadre des avitaminoses nicotiniques étudiées jusqu'ici.

Cependant, comme nous le verrons, il est encore possible de trouver des analogies cliniques et pathogéniques dans plusieurs des cas étudiés, et c'est justement la connaissance de ces rapprochements cliniques qui ont incité les auteurs à rechercher les effets possibles du traitement nicotinique dans diverses manifestations pathologiques.

A) Asthénie et troubles psycho-sensoriels

J.-P. Frostig et T.-D. Spies ont étudié les effets de la vitamine nicotinique sur les symptômes subjectifs de 60 malades sélectionnés.

Quelques-uns de ceux-ci présentaient des manifestations très légères d'avitaminose nicotinique (stomatite, diarrhée). D'autres n'avaient comme manifestations objectives qu'une diarrhée et quelques trou-

bles digestifs vagues que ces malades anxieux et irritables avaient trop facilement tendance à exagérer.

Il s'agissait de sujets très irritables, ne pouvant facilement rester en place, réagissant vivement aux moindres événements de la vie courante, anxieux, souffrant d'une hyperesthésie de toutes les sensations, présentant surtout une fatigabilité exagérée « observée d'une façon objective, cette fatigabilité n'était pas très grande; ces malades étaient capables d'entreprendre la plupart de leurs travaux usuels, mais ils se fatiguaient facilement. »

Chez ces sujets, l'administration d'acide nicotinique et de vitamine B₁, améliorent considérablement ces symptômes. Par contre, l'administration de riboflavine (vitamine B₂) et de vitamine B₆ ne produit pas du tout le même effet. A la suite des travaux expérimentaux encore inédits de Cowell, Grant Sefridge, de San-Francisco a traité par différentes vitamines du groupe B, un certain nombre de cas de *surdité progressive*, chez des sujets dont l'âge était compris entre 21 et 77 ans. Les résultats ont été d ument contrôlés par des courbes audiométriques.

Les injections de vitamine B₁ (thiamine) et de vitamine B₂ (riboflavine) sont restées sans effet. Par contre, l'administration d'acide et d'amide nicotinique par voie buccale a déterminé en quelques semaines une importante amélioration de l'audition.

F. Mainzer et M. Krause, comme nous l'avons déjà relaté (parag. IV, p. 83), rapportent l'histoire d'un

alcoolique, gros buveur de whisky, ayant déjà eu des crises de *delirium tremens* et qui présente une nouvelle attaque mentale associée à des manifestations gastro-intestinales sévères et à une stomatite aiguë.

Ces symptômes ont disparu dans les douze heures après l'administration de 60 centigrammes d'acide nicotinique. Avant ce traitement, l'auteur avait donné de grosses doses de vitamine B₁ sans aucun résultat.

B) Dermatoses

Nous avons vu l'importance de l'érythème, signe cutané précoce de la pellagre et la sensibilité particulière du système cutané des pellagres à la lumière solaire. Noorgaard et Tabiassen nous rapportent le cas d'une pellagre endogène dont la première manifestation fut un « eczéma solaire » (light-eczema) très prurigineux.

1° LUCITES ET LUPUS ÉRYTHÉMATEUX.

Dans le même ordre d'idées, W.-W. Kühnau rapporte un cas étiqueté « lupus érythémateux » guéri par la vitamine nicotinique.

Gougerot, Burnier et Blum ont publié l'histoire d'un « lupus érythémateux pellagroïde » survenu à la suite d'une insolation.

Civatte Tzanck et Sidi rapportent le cas d'une « lucite à forme de lupus érythémateux subaigu ». Cette éruption débuta brusquement en 24 heures, elle était très prurigineuse et survenait chez une femme

qui avait été par deux fois déjà examinée par eux en 1936 et 1937 pour des poussées de dermite rapportées à l'action du soleil par la malade, qui évitait depuis de s'exposer aux rayons solaires et ne sortait les jours ensoleillés qu'en « s'enduisant la face avec une huile antiactinique du commerce ». Elle revient pour la troisième fois à la consultation après être sortie en février sans s'être protégée la figure. Elle présentait un érythème localisé à la face, bien limité, avec des contours nets, en papillon sur les deux joues qui sont entièrement envahies. Les yeux sont tuméfiés, le nez et le menton sont également atteints, l'œdème de la face est considérable et cette tuméfaction donne à la malade un aspect hideux.

« La malade reçoit 10 centigrammes d'amide nicotinique en injection tous les deux jours. A la quatrième injection, la lésion est entièrement disparue. A la 10^e injection, on constate la disparition complète de la porphyrine dans les urines de la nuit et une quantité minima dans les urines du jour ».

Les auteurs se proposent de rechercher la possibilité de lucite dans les lupus érythémateux, en y recherchant la porphyrine systématiquement, et en les soumettant au traitement par la vitamine nicotinique.

Tzanck, Sidi et Tardieu ont même observé dans trois cas de lichen plan, une rétrocession importante des lésions sous l'action d'une série d'injections de vitamine nicotinique (0,10 gr. par jour), les troubles

fonctionnels, le prurit cutané et la sensation de brûlures au niveau des muqueuses disparurent en même temps.

2° ACNÉE ET SÉBORRHÉE.

A. Desaux, R. Goiffon, H. Prelat rapportent trois cas de séborrhée et d'acnée très améliorés par le traitement nicotinique.

Dans un des cas, il s'agissait d'une jeune fille de 18 ans, dont les sécrétions séborrhéiques remontant à la puberté étaient intenses. Ces trois sujets présentaient une forte fluorescence rouge des urines et des régions séborrhéiques à la lumière de Wood (réaction employée pour déceler la présence de porphyrines dans les urines).

Ces malades prirent chaque jour de 40 centigrammes à 60 centigrammes d'acide nicotinique par la bouche, pendant plusieurs semaines : « l'acnée est très améliorée et la séborrhée réduite ; la peau du visage a gagné un certain éclat et la teinte des éphélides s'est atténuée ».

3° PRURIT VULVAIRE.

M. Y. Dabney a utilisé l'acide nicotinique dans le traitement de huit femmes atteintes de prurit vulvaire d'étiologie inconnue. Quatre ont été améliorées. Deux de celles-ci avaient également du prurit anal qui a été aussi influencé.

Celles qui avaient été améliorées souffraient depuis moins longtemps (14 mois) que celles qui n'avaient pas été soulagées. Deux des malades avaient une alimentation hydrocarbonée pauvre en protides alimentaires.

Bien entendu ce traitement du prurit vulvaire ne doit être mis en œuvre qu'après qu'on se soit assurés qu'il n'existe aucune cause évidente de prurit : pédiculose pubienne, diabète, trichomonase, moniliase, gonorrhée ou certains états allergiques.

Considérant que de multiples dermatoses sont influencées par la lumière, G. Garnier pense que celles qui sont provoquées par elle pourraient utilement bénéficier de la vitaminothérapie nicotinique.

C) Sprue et stéatorrhée idiopathique

Plusieurs raisons conduisent logiquement à rechercher dans la sprue sous toutes ses formes une déficience en vitamines nicotiniques.

Tout d'abord, on ne peut manquer d'être frappé par le fait que la pellagre et la sprue présentent en commun un certain nombre de symptômes : stomatite, glossite, pigmentation, diarrhée, achylie, anémie.

Bennet, Hunter et Vaughan rapportent le cas d'une sprue idiopathique typique dans laquelle on observait des lésions cutanées de pellagre.

Devant le rapprochement de beaucoup de symptômes analogues, Jens Bing et Bendt Broager tout récemment se demandent si l'une de ces deux affections

peut être considérée comme une complication de l'autre, ou si un même processus peut faire apparaître, soit les symptômes pathognomoniques de l'une ou l'autre de ces affections ou les deux à la fois, comme dans le cas précédent.

Il est certain que si la sprue ne peut pas être considérée comme une maladie due à une carence purement extrinsèque, d'une poly-avitaminose purement d'apport, par contre on peut estimer qu'elle constitue le type le plus caractéristique et le plus achevé d'une polydéficiência en vitamine par défaut d'absorption intestinale et d'assimilation, ou encore par destruction des vitamines dans l'intestin ou les tissus.

De là s'explique le fait que toutes les vitamines anciennement connues jusqu'ici aient donné des résultats discutés et en tous cas très incomplets.

Actuellement cependant l'hépatothérapie semble vraiment être la thérapeutique qui de beaucoup donne les meilleurs résultats jusqu'à maintenant.

Les auteurs anglais, en particulier Rogers et Cooke, Fairley ont insisté sur les bons effets de cette thérapeutique et également les médecins coloniaux F. Toullec et M. Riou dans leur intéressante étude sur la thérapeutique de la sprue à l'occasion du 25^e Congrès français de médecine.

D.-K. Miller et C.-P. Rhoads pensent que l'hépatothérapie agit non seulement sur l'anémie secondaire, mais sur la nutrition générale et les autres symptômes de la maladie, en particulier la stéatho-

rhée. L'examen radiologique aurait même montré la disparition des anomalies intestinales précédemment constatées avant le traitement.

Cependant la lecture des différentes communications sur les effets de l'hépatothérapie dans la sprue fait ressortir ce fait que certains extraits hépatiques semblent plus efficaces que l'autres ; telles sont notamment les constatations faites par F. Toullec et M. Riou chez leurs malades d'Indochine. L. Wills, P.-W. Chitter Buck et B. Evans, en 1936 et 1937 ont isolé d'un extrait de foie un facteur soluble se rapprochant de la substance isolée par Cohn et Minot et qui agirait sur l'anémie macrocytique due à la carence alimentaire des singes. Ce facteur serait très proche de la vitamine B₆ (vitamine antipellagreuse de Szent-Gyorgyi). Ils ont isolé aussi un facteur insoluble qui, sans action sur l'anémie macrocytique des singes agirait par contre dans l'anémie pernicieuse.

Deux constatations intéressantes ressortent de ces travaux : d'une part ceux-ci tendent à prouver que l'hépatothérapie dans la sprue agirait comme une vitaminothérapie plus que comme une opothérapie.

D'autre part, en considérant l'efficacité des extraits hépatiques dans la sprue on ne peut manquer d'établir également un rapprochement avec les constatations analogues faites par les auteurs américains à la suite des travaux de Goldberger et de son école dans le traitement de la pellagre tout d'abord par les extraits hépatiques.

Comme les auteurs précédemment cités, les auteurs américains ont observé (Ramsdell, Magness, Ruffin et Smith) des résultats discordants dans les effets obtenus, et convinrent que certains extraits de foie étaient plus efficaces que d'autres. Cette efficacité devant tenir à l'importance plus ou moins grande du facteur préventif de la pellagre suivant les préparations.

Quelques années plus tard, Elvehjem et ses collaborateurs identifièrent à partir des extraits de foie ce facteur comme étant l'amide nicotinique.

Si l'on joint à ceci, ce fait que la pellagre et la sprue présentent en commun, comme nous l'avons vu, un certain nombre de symptômes cliniques, il était donc logique d'étudier l'action des vitamines nicotiques dans les différentes formes de la sprue, celle-ci par ailleurs étant considérée comme une avitaminose.

2° ACTION DE L'ACIDE NICOTINIQUE DANS LA SPRUE, LA STÉATORRHÉE IDIOPATHIQUE.

Avec L. Justin-Besançon, et J. Caroli, nous avons eu l'occasion de traiter un cas particulièrement sévère de sprue tropicale que nous connaissions et avions déjà suivi depuis 1936, sans succès véritable, et en tous cas durable jusqu'ici..

Par contre, les résultats que nous avons obtenu par l'acide nicotinique sont tels qu'ils nous font envisager toute une série de remarques biologiques et

nosologiques touchant cette affection dans ses différentes formes cliniques.

Comme nous le verrons chez ce malade, l'*amide nicotinique* administrée pourtant à fortes doses n'a eu aucune action sur le syndrome digestif, tandis que l'*acide nicotinique*, donné uniquement *per os*, à la dose de 0 gr. 15 puis 0 gr. 25 a rapidement fait disparaître la diarrhée ainsi que les nombreux autres symptômes présentés par notre malade et d'autre part modifié de fond en comble le chimisme pathologique.

Le résultat obtenu par l'ingestion de la vitamine nicotinique remet en question le rôle des avitaminoses souvent débattu dans l'étiologie de la sprue et de sa parenté avec la pellagre, de même que l'action souvent remarquable de l'hépatothérapie avait fait discuter ses rapports avec la maladie de Biermer.

OBSERVATION. — Un homme âgé de cinquante-six ans, M. B... (forain), entre en août 1936 à la Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu. Le début apparent, tout au moins de son affection, remonte à décembre 1936. Après plusieurs séjours aux colonies (Amazone, Indes Néerlandaises, Venezuela), le malade rentre en Espagne, puis au Portugal en 1930.

C'est un an après, en septembre 1931, qu'apparaît, pour la première fois, une diarrhée acqueuse n'ayant pas les caractères de la stéatorrhée, mais s'accompagnant d'aphtes avec amaigrissement. Cette diarrhée s'accroît par poussée et, en décembre 1934, il est hospi-

talisé à Alicante et présente à cette date des symptômes de sprue :

— Selles très abondantes, grasses et pâteuses, asthénie considérable (amaigrissement de 15 kilogrammes en un mois), œdème des membres inférieurs, poussée d'aphtes très douloureux, stomatite, brûlures gastriques, gargouillement abdominal, anémie.

A partir de cette époque, les selles n'auront plus jamais, jusqu'au mois de mai 1938, un aspect normal et en particulier ne présenteront plus un aspect moulé, sauf, comme nous le verrons, en 1937, sous l'effet du traitement par un extrait hépatique, effet qui ne se prolongera que quelques mois.

En août 1936, il est hospitalisé pour la première fois à l'Hôtel-Dieu dans le service du professeur P. Carnot.

Le malade a une peau blafarde avec une pigmentation brunâtre très particulière. Il est amaigri, pesant 49 kilogrammes. L'anémie est très marquée, l'appétit reste excellent. Sa maigreur contraste avec un abdomen distendu, ballonné, gargouillant, indolore. Aphtes avec stomatite. Brûlure gastrique, hyperthermie, hypotension; II-2 au Vaquez. *Les selles sont très abondantes, entre 400 grammes et 1 kg. 500 par jour : aspect pâteux, grasses, blanchâtres, nauséabonds, présentant de nombreuses bulles gazeuses à la surface.*

Durant toute cette période d'hospitalisation du malade, les **divers traitements et régimes** ont échoué ou donné au plus quelques jours de répit très relatif suivis de reprises des symptômes. La cure de légumes verts a été arrêtée en raison de l'augmentation de la diarrhée et des **douleurs abdominales**; la cure de de Moro (1 kilogramme de pommes crues par jour) a amené une amélioration passagère incomplète dans le volume des selles.

Du 17 au 28 août 1936 : vitamine D. Aucune action.

Du 29 août au 10 septembre : fer intraveineux et gluconate de Ca intraveineux : même aspect des selles.

Du 16 au 24 septembre : limonade chlorhydrique et cure de stovarsol, à partir du 25 septembre jusqu'au 8 octobre, puis extrait hépatique français, kaolin, bismuth, agar-agar quelques jours. Avant sa sortie : dérivés sulfamidés.

Dans l'ensemble, tous ces traitements amènent tout au plus une petite amélioration suivie quelques jours après d'une débâcle diarrhéique.

Le malade quitte l'Hôtel-Dieu le 27 octobre 1936, non amélioré en définitive, ayant même perdu 2 kilogrammes depuis son entrée : 46 kg. 200 à sa sortie au lieu de 49 kg. 200 à son entrée.

Il rentre une deuxième fois à l'Hôtel-Dieu le 9 avril 1937, présentant une poussée d'aphtes avec stomatite, selles très abondantes. L'état est grave, car aux signes antérieurs se sont ajoutés des œdèmes des membres inférieurs et une impotence fonctionnelle marquée. L'examen montre, en effet, que sous cet œdème existe une certaine atrophie des muscles de la jambe avec abolition complète des réflexes tendineux : rotuliens et achilléens. La sensibilité superficielle est conservée, la sensibilité profonde un peu diminuée. Pas d'incoordination, ni de trouble du sens des positions. Diminution de la force musculaire portant sur les extenseurs et les fléchisseurs de la jambe. Hypotension — 10-15 au Vaquez. Les selles présentent le même aspect caractéristique : le poids varie entre 1 kg. 200 et 500 grammes par jour.

Toute une série d'exams sont pratiqués chez ce malade, notamment dans les jours qui suivent son entrée, durant son deuxième séjour en avril 1937.

Le 20 avril 1937 :

— Numération globulaire et formule leucocytaire :

Hémoglobine ..	90	Monocytes	4
Globules rouges	2.680.000	Valeur globulaire ..	0,95
Globules blancs.	9.120		
Neutrophiles ..	80		
Eosinophiles ..	0		
Basophiles	0		
Lymphocytes ..	0		
Moyens	16		

— Tubage gastrique le 20 avril 1937 :

	ACIDITÉ LIBRE	ACIDITÉ TOTALE
	—	—
Avant histamine	1.533	2.044
Après histamine	2.900	2.285
	4.380	4.692

Le 20 avril 1937, dans le sang :

Protéines totales. gr.	48,6	Chlore globulaire	
Sérine	25,9	gr.	1,95
Globuline	22,7	Chlore plasmatique.	3,70
Sérine		Urée xanthidrol ..	0,12
Rapport ————.	1,14	Azote de l'urée	0,059
Globuline		Azote résiduel	0,13
Lipides totaux du		Azote polypeptique.	0,036
sang	1,75	Calcémie . mmgr.	75
Cholestérol	0,71		

— *Examen des selles* (D^r Goiffon). Dosage des graisses:
pour cent

Acides organiques totaux	26
Ammoniaque	5,8
Graisses neutres	28
Acides libres	41
Savons	31

— Un myélogramme montre, comptés sur 25 éléments
nucléés :

Polynuclaires neutrophyles	16
» éosinophiles	2,5
» basophiles	0
Métamyélocytes neutrophiles	14
» éosinophiles	0
» basophiles	0
Myélocytes neutrophiles	28
» éosinophiles	3,5
» basophiles	0
Promyéloblastes	0
Leucoblastes	2
Proérythroblastes	10
Erythroblastes basophiles	
Mégaloblaste	1
Lymphocytes et moyens mono.	5
Plasmocytes et cellules d'irritation ..	6
Mégacariocytes	1,5
Granulocytaire	
Rapport —————	3,8
érythroblastique	

Le 17 avril, le malade est traité par un extrait hépatique concentré d'origine étrangère; une injection par jour d'une ampoule de 5 cc. intramusculaire. Dès le deuxième jour, une modification rapide et très marquée survient; les aphtes disparaissent ainsi que les brûlures gastriques. Cinq jours après le malade se sent beaucoup mieux et le poids des selles tombe à 300 cc.; elles commencent à être moulées, et, huit jours après, sont complètement moulées. Jamais elles n'avaient eu cet aspect depuis le début de la maladie. La diurèse est importante, dépassant par moments 2 litres; le malade reprend du poids et, le 20 avril, les réflexes tendineux des membres inférieurs réapparaissent. On note que le 28 avril les lipides totaux du sang sont montés à 2 gr. 60 et le 10 mai à 4 gr. 08 p. 1.000 ainsi que le cholestérol à 1 gramme. Les injections d'extrait hépatique concentré ayant été arrêtées le 26 avril, on assiste à une rechute et, le 28 avril, le poids des selles atteint 800 grammes. Une deuxième série est instituée à partir du 8 mai et n'amène pas une amélioration aussi rapide, et il faut attendre près d'un mois pour voir les selles prendre un aspect moulé et le poids augmenter.

Le malade quitte l'Hôtel-Dieu le 26 juillet, pesant 59 kilogrammes, présentant des selles le plus souvent moulées, dont le volume oscille entre 250 grammes et 400 grammes.

Pour des raisons d'ordre pécuniaire, le malade ne suit que d'une façon discontinue son traitement. Pendant un an, il va présenter des alternatives de selles tantôt moulées et tantôt franchement diarrhéiques, l'état général se maintient assez bon dans l'ensemble. A partir du mois de septembre 1938, celui-ci décline progressivement. Des poussées continuelles d'aphtes fort douloureux appa-

raissent avec amaigrissement : diarrhée abondante, asthénie.

Au début de mars 1939, le malade, incapable d'aucun effort, reste confiné au lit et entre de nouveau, *pour la troisième fois*, à l'Hôtel-Dieu, le 29 mars 1939.

A cette date, il est dans un état à peu près analogue à celui qu'il présentait avant la thérapeutique par l'extrait hépatique en ingestion institué en 1937. Poids: 50 kg. 800. Asthénie très marquée : la pigmentation avec aspect blafard du visage paraît avoir encore augmenté. Il existe un certain degré d'atrophie des muscles des deux jambes avec diminution de la force musculaire. Les réflexes rotuliens sont faibles et les réflexes achilléens abolis. On note la présence d'aphtes avec stomatite. Le malade se plaint de brûlures gastriques avec gargouillements abdominaux. Hypotension : 10-5 au Vaquez. Numération globulaire, le 28 mars : globules rouges, 3.100.000; anisocytose; globules blancs, 7.200 ; neutrophiles, 60 ; éosinophiles, 5 ; basophiles, 0; lymphocytes, 13; moyens, 23; monocytes, 1.

Le malade est mis au traitement par l'amide nicotinique dès son arrivée.

A) Du 29 mars au 12 avril 1939, il reçoit en trois fois 1 gramme d'amide nicotinique en injection intramusculaire. Aucune modification des selles dont le volume oscille entre 400 grammes et 1 kg. 500, constamment pâteuses, graisseuses, contenant des bulles gazeuses, très nauséabondes. Les urines restent au-dessous de 1 litre; le poids se relève un peu, mais le malade se plaint d'aphtes et surtout de brûlures gastriques, avec gargouillements addominaux. Il parle très peu, paraît renfermé. Assez bon appétit, cependant.

B) Du 12 au 17 avril et du 17 avril au 25 avril, il reçoit d'abord un traitement par un extrait hépatique français (5 cc. en injection intramusculaire), puis, de nouveau,

1 gramme d'amide nicotinique en injection, pendant huit jours; aucune amélioration des nombreux symptômes dont se plaint le malade.

C) Du 25 au 29 avril, il reçoit des injections de l'extrait hépatique étranger qui s'était montré précédemment très actif (5 cc. en injection intramusculaire). Ce traitement ne paraît pas, cette fois, donner les bon résultats qu'on avait constatés la première fois chez lui, en 1937; notamment, le malade se plaint d'aphtes particulièrement douloureux, avec glossite, gargouillement et brûlures gastriques.

D) Du 29 avril au 3 mai, il reçoit uniquement en ingestion 15 centigrammes d'acide nicotinique, sous forme de 3 cachets, de chacun 5 centigrammes, par jour. Presque aussitôt, une très rapide amélioration survient dans le poids et dans l'aspect des selles. Le poids des selles diminue d'abord progressivement, et rapidement les selles deviennent plus consistantes, moins claires, puis finalement moulées. On peut dire que le 9 mai, c'est-à-dire 10 jours après le début du traitement par l'acide nicotinique, elles ont acquis un aspect tout à fait normal; moulées, bien consistantes, beaucoup moins fétides, bien colorées. Parallèlement, on remarque une amélioration remarquable et très rapide de tous les symptômes. Le taux des urines s'élève à près de 2 litres; le poids remonte rapidement. Dans les dix jours où le traitement a été poursuivi, le malade prend 2 kg. 600 et pèse 56 kg. 500 le 9 mai. *Les aphtes ont disparu du jour au lendemain*, ainsi que la glossite. Il en est de même des brûlures gastriques et du gargouillement abdominal. La tension se relève: 12-8 au Vaquez. Le malade se sent transformé et, suivant son expression « reprend goût à la vie ». Les

réflexes achiléens réapparaissent et les rotuliens sont plus vifs.

E) Du 9 mai au 13 mai, on cesse le traitement par l'acide nicotinique. Les selles restent moulées deux jours. Le troisième jour, elles redeviennent boueuses, et le quatrième jour, pèsent 850 grammes ; elles ne sont plus moulées et redeviennent fétides ; parallèlement, le taux des urines diminue et le poids tend à baisser. Les aphtes réapparaissent.

F) A partir du 14 mai, on reprend le traitement par l'acide nicotinique :

— du 14 au 16 mai, il reçoit 15 centigrammes ; le 16 et le 17 mai, il reçoit 20 centigrammes ; le 18 et le 19 mai, il reçoit 25 centigrammes d'acide nicotinique en cachets.

L'amélioration survient aussitôt très rapidement, plus rapidement encore que la première fois. ceci tenant probablement à l'augmentation progressive des doses ; celles-ci ne dépassent cependant jamais 25 centigrammes par jour. Il est à remarquer que les deux premiers jours de l'administration d'acide nicotinique, le malade a présenté quelques bouffées de chaleur passagères, avec rougeur et prurit ; mais ces manifestations éphémères ont disparu lorsque les cachets n'ont plus été absorbés en même temps que le bouillon, même lorsque, après coup, les doses ont été augmentées.

Le malade étant venu nous revoir jusqu'à ce jour, nous avons pu constater que l'effet paraissait durable. Il existe une différence notable entre le chiffre de la lipémie actuelle (5 gr. 22) et celui qu'il avait présenté auparavant : 1 gr. 75 p. 1.000. Notons qu'au cours de l'amélioration notée après les premières injections de cet extrait hépatique, en 1937, la lipémie était remontée à 4,08 p. 1.000. L'acide nicotinique, tout comme l'extrait hépatique actif

la première fois chez notre malade, a donc une action directe ou indirecte sur le métabolisme des graisses.

Quant aux taux des graisses totales dans les selles, il a baissé progressivement :

— 27 mai : 11 gr. 05 ;

— 5 juin : 10 gr. 17 ;

— 19 juin : 8 gr. 67.

A partir du 19 juin, les graisses neutres ont totalement disparu des selles.

En résumé, un malade atteint depuis 1934 de sprue, à forme sévère est suivi à l'Hôtel-Dieu depuis août 1936. Tous les modes de traitement les plus divers préconisés jusqu'ici dans la sprue ont été d'abord essayés sans aucun succès ; la maladie poursuivait son évolution sévère et inexorable. Seul, une première fois, un extrait hépatique administré en injection en avril 1937, amène une amélioration remarquable et rapide de tous les symptômes accusés par le malade.

Pour des raisons d'ordre pratique, celui-ci ayant abandonné ses injections, tous les symptômes réapparaissent.

Au mois d'avril 1939, après avoir constaté que les injections d'extrait hépatique ne paraissaient pas amener l'amélioration reconnue la première fois, nous commençons un traitement par l'acide nicotinique donné uniquement par la bouche, sous forme de trois cachets par jour de chacun 5 centigrammes. On assiste en quelques jours à la disparition qui paraît durable jusqu'ici, de tous les nombreux symp-

tômes accusés par le malade. Cette amélioration manifeste paraît au moins et sinon plus complète encore que celle apportée la première fois, en 1937, par un extrait hépatique.

Des constatations cliniques, complétées d'examens de laboratoire permettent quelques remarques d'ordre général sur la thérapeutique de la stéatorrhée idiopathique.

Le cas de sprue dont nous avons rapporté l'observation clinique n'est pas le premier qui ait bénéficié du traitement nicotinique.

Deux auteurs danois, Jens Bing et Bendt Broager ont rapporté les résultats favorables du traitement par l'acide nicotinique dans deux cas de stéatorrhée idiopathique. Ces deux cas ont été particulièrement bien étudiés par les auteurs.

Il s'agissait de deux femmes qui n'avaient jamais quitté le Danemark. Les symptômes étaient caractéristiques : stéatorrhée, gros amaigrissement, météorisme, stomatite, pigmentation, hypotension, métabolisme basal augmenté, hypocalcémie et ostéoporose. Sous l'influence du traitement par l'acide nicotinique (jusqu'à 500 milligrammes par jour) la plus grande partie per os on observe un effet remarquable sur un de ces symptômes : la diarrhée, et secondairement l'amaigrissement, le météorisme; la stomatite, mais pas d'action nette sur les autres symptômes, notamment : l'anémie, l'hypotension, l'hypocalcémie, l'achylie. La conclusion des auteurs est la sui-

vante : « Dans deux cas de stéatorrhée idiopathique, il fut possible d'observer une action remarquable sur la teneur en eau des selles et aussi sur la quantité et la consistance de celles-ci par l'acide nicotinique, sans action sur la quantité d'extrait sec, lipide et azote excrétés dans les différentes périodes étudiées. Il est probable que l'effet thérapeutique de l'acide nicotinique ramène à la normale le processus pathologique présidant à une réduction de l'absorption aqueuse de l'intestin. Aucune augmentation de l'absorption d'extrait sec, lipides et protides, ne fut observée durant le traitement ».

Notons que le deuxième cas observé est celui d'une femme âgée de 28 ans, présentant un exemple typique de maladie de Gee Herter qui d'après les travaux de Hess Theyssen est regardée actuellement comme identique à la sprue tropicale et non tropicale. Cette malade atteinte de tuberculose pulmonaire présentait un arrêt de croissance, des lésions très prononcées de rachitisme avec hypocalcémie, tétanie et manifestations graves de scorbut sous forme d'hémorragies répétées et souvent abondantes.

Cette observation met donc bien en valeur l'importance du facteur avitaminose dans la sprue.

Chez notre malade, il est certain que l'acide nicotinique a eu également une action remarquable sur la teneur en eau des selles. Mais nous croyons que *cet acide a exercé également une action directe ou indirecte sur le métabolisme des graisses*. Les diffé-

rents examens des selles nous ont permis d'affirmer une diminution des lipides totaux et une modification dans le pourcentage des acides gras et des graisses neutres. Au dernier examen pratiqué le 13 juin 1939, les graisses neutres avaient disparu complètement. Mais ce qui est particulièrement intéressant, c'est le chiffre de la lipémie qui montre le 30 mai : 5,22 p. 1.000 de lipides totaux. Or, les premiers examens avaient montré : 1,75 p. 1.000 de lipides totaux. Le tableau suivant résume trois résultats typiques des examens chimiques du sang effectués avant et après le traitement par l'acide nicotinique :

	Avant traitement nicotinique	Après traitement nicotinique
Lipémie	1 gr. 75	5 gr. 22
Cholestérolémie ...	0 gr. 71	1 gr. 35
Calcémie :		
20 avril 1937	0 gr. 75	
27 mai 1939		0 gr. 78
5 juin 1939		0 gr. 98

Cette action remarquable de l'acide nicotinique dans la sprue et la stéatorrhée idiopathique incite à en rechercher les effets dans la maladie cœliaque de l'enfant comme l'a fait récemment remarquer le professeur Marfan.

3° REMARQUES BIOLOGIQUES ET NOSOLOGIQUES.

L'action de l'acide nicotinique sur la sprue doit être rapprochée des succès thérapeutiques obtenus

par R. Cachera dans les aphtes simples ou récidivants. N'a-t-on pas décrit, depuis longtemps, dans la maladie tropicale, une forme caractérisée par une stomatite isolée sans troubles intestinaux ?

Il est de fait que notre malade a présenté, avant le début apparent de la sprue, en 1934, des poussées de diarrhée paraissant banale avec aphtes et stomatite depuis 1931, et dont l'ensemble constituait ainsi une forme incomplète de cette affection.

On ne peut manquer d'un autre côté de reconnaître l'importance que les auteurs danois réservent à la sprue non tropicale. Ils décrivent d'assez nombreux cas de cette affection chez des malades qui n'avaient jamais quitté l'Europe et dont quelques-uns n'avaient pas quitté le Danemark.

Peut-être à la suite des beaux travaux de Hess Theyssen, recherchent-ils et étudient-ils d'une façon plus approfondie les symptômes de cette affection qui, sous forme atténuée, paraît plus fréquente et peut être beaucoup plus répandue qu'on ne l'a cru jusqu'ici ? Aussi on est en droit de penser que l'action si remarquable de l'acide nicotique permettra de reconnaître *la fréquence plus grande qu'on ne le soupçonnait jusqu'ici des formes incomplètes, et notamment des formes à prédominance linguale et buccale* et montrera *l'étendue plus grande des sprues nostras*.

Enfin, l'action commune de l'acide nicotinique contribue à augmenter les points de contact entre la

sprue et la pellagre. Il y en a de nombreux, en effet. Un des plus importants et qui éclaire singulièrement les conditions d'apparition de la sprue, a été mis en valeur par Castle, Rhoads, Lansen et Payne dans leurs remarquables travaux sur l'étiologie et le traitement de la sprue. Etudiant le rôle joué par le facteur extrinsèque alimentaire dans cette affection et l'anémie pernicieuse, ils étudient le régime de 63 malades sélectionnés à Porto-Rico et atteints de sprue typique.

Il en ressort que la consommation de viande, lait, œufs, beurre et céréales était très rare dans beaucoup de ces cas. Ainsi la viande était absente de l'alimentation chez 14 sujets. Chez 30 des 63 malades, la viande était absorbée une fois par semaine, ou plus rarement.

Ils ne mangeaient jamais d'œufs et 18 consommaient un œuf au plus par semaine.

35 ne consommaient jamais de céréales et 19 jamais de beurre.

Le lait n'était utilisé qu'en petite quantité et dans le café, le poisson frais était rarement employé. La consommation se composait dans la règle : de morue salée, haricots, riz, les légumes verts, tels que la laitue, les pois, etc... étaient souvent employés et les auteurs concluent en constatant que la ration alimentaire était la même chez un groupe de malades atteints d'anémie pernicieuse.

Par ailleurs, Castle et ses collaborateurs étudient les analogies qui leur semblent manifestes entre leurs malades atteints de sprue et ceux atteints d'anémie pernicieuse.

En dehors de la stomatite aphteuse, glossite, achylie, diarrhée, reconnues dans ces deux affections, ils ont noté, après examen du sang périphérique et par ponction sternale une formule sanguine d'anémie pernicieuse avec mégalo blastes chez un certain nombre de leurs malades présentant des symptômes typiques de sprue avec stéatorrhée.

Ces malades avaient une alimentation ordinairement pauvre en protides d'origine animale.

Ces constatations montrent l'importance, d'une part, du déséquilibre alimentaire dans l'éclosion de ces nombreux cas de sprue et la très grande pauvreté en facteur P-P dans l'alimentation de ces malades.

Elles montrent aussi, d'un autre côté, une analogie complète avec les constatations faites par Goldberger et ses collaborateurs étudiant le régime des pellagres des régions du sud des Etats-Unis, notamment avant la découverte de l'identité de la « langue noire du chien » avec la pellagre humaine, et l'on sait les bons effets de l'hépatothérapie dans cette dernière affection.

La pellagre et la sprue présentent, comme nous l'avons vu, des symptômes cliniques communs et dans les deux cas, l'action de l'acide nicotinique est remarquable. Aussi, l'on est en droit de penser que si

un extrait hépatique a eu un effet remarquable la première fois chez notre malade, en 1937, cela pouvait tenir à ce qu'il avait agi surtout comme contenant le facteur P-P.

Nous avons donc fait doser la teneur en amide nicotinique de cet extrait hépatique étranger qui, seul, à côté des autres essayés sur notre malade, avait eu une action si remarquable la première fois, en 1937, sur tous les symptômes qu'il accusait.

Nous nous sommes adressés à MM. Lwoff et Quérido qui ont mis au point, à l'Institut Pasteur, à Paris, une remarquable méthode de dosage biologique de l'amide nicotinique basée sur le test de culture du protéus X-19, dont les dérivés pyridinés constituent le seul facteur de croissance. Il existait 20 milligrammes d'amide nicotinique pour 100 cc. de cet extrait hépatique, c'est-à-dire une dose faible pour une ampoule de 5 cc. Peut-être, suivant les préparations, le taux de l'amide nicotinique varie-t-il, expliquant peut-être ainsi la raison pour laquelle cet extrait ne nous a pas paru donner cette fois les résultats remarquables et immédiats constatés la première fois.

Enfin, il y aurait encore à souligner le caractère pratique de la thérapeutique par ingestion d'acide nicotinique, produit de synthèse facilement accessible, opposé à la thérapeutique par injections répétées d'extrait hépatique. C'est justement ce côté pratique de la question qui avait conduit notre malade

à abandonner finalement ses injections d'extrait hépatique, en 1937, malgré le bénéfice que son état en avait retiré.

D) Anémies

La carence en vitamines nicotiniques a été recherchée et étudiée expérimentalement pour la première fois par P. György.

P. György a déterminé une anémie mortelle par panmyélophtysie, en donnant une alimentation dépourvue de vitamines nicotiniques. Cette anémie expérimentale guérit sous l'influence de l'acide nicotinique.

Rhoads et Miller ont observé des faits analogues d'anémie et d'agranulocytose qui, dans leur expérience tiennent peut-être en partie, à un défaut concomitant de vitamine M.

Rappelons que Wills, P.-W. Chitter Buck et B. Evans, en 1936 et 1937, ont isolé d'un extrait de foie de provenance étrangère un facteur soluble se rapprochant de la substance isolée par Cohn et Minot et qui agirait sur l'anémie macrocytique due à la carence alimentaire des singes.

Le facteur serait très proche de la vitamine B₆ (vitamine anti-pellagreuse de Szent-Gyorgyi). Ils ont isolé aussi un facteur insoluble qui, sans action sur l'anémie macrocytique des singes, agirait, par contre, dans l'anémie pernicieuse.

En nous servant de la méthode de dosage de la nicotinamidémie mise au point par A. Lwoff et A. Quérido (dont nous exposons rapidement la méthode au par. VII, page 149), nous avons trouvé un chiffre particulièrement bas de nicotinamidémie dans les trois cas d'hypoglobulie que nous avons étudiés.

Voici les observations de ces trois malades :

OBS. I. — Malade entré dans le service le 24 mai 1939, présentant une anémie pernicieuse de type Biermer, avec anachlorhydrie gastrique, syndrome neuro-anémique avec abolition des réflexes tendineux aux membres inférieurs, en rapport avec le syndrome entérique associé.

Les examens radiologiques ont permis de découvrir un dolicho-mégacolon.

Le 25 mai 1939, la formule sanguine montre :

Globules rouges 950.000

Globules blancs 1.100

Nicotinamidémie le 25 mai 1939 : 0,43.

Il est intéressant de rencontrer une multicarence dans des cas où un syndrome neuro-anémique est associé à l'hypoglobulie.

OBS. II. — La deuxième observation d'hémopathie concerne une malade âgée de vingt ans, présentant un ictère hémolytique; splénectomie faite par le professeur Grégoire le 21 décembre 1938. La malade nous est revenue dans le service le 12 mai 1939.

Nicotinamidémie le 17 mai 1939 : 0,50.

Transfusion sanguine de 300 cc. le 17 mai 1939.

Traitée depuis cette date par 0 gr. 80 d'amide nicotinique en injection et 0 gr. 10 d'amide nicotinique par la bouche (total : 0 gr. 90 d'amide nicotinique par jour).

Obs. III. — L'observation suivante est celle d'une anémie cancéreuse chez une femme âgée de soixante-dix ans, entrée dans le service le 8 mai 1939 et présentant une asthénie marquée avec gros amaigrissement depuis quatre mois, hémorragies intestinales un mois auparavant, anorexie, douleurs abdominales, constipation avec débâcle de fausse diarrhée (cancer probable du côlon sigmoïde).

La numération globulaire montre le 9 mai 1939 :

Globules rouges	2.600.000
Globules blancs	4.800
Hémoglobine	60
Valeur globulaire	1,03
Anisocytose et poïkilocytose...	1

Le 10 mai 1939 : *nicotinamidémie* : 0,40.

Ackermann, Fuchs et Brandes ont essayé l'acide nicotinique dans deux cas d'anémie pernicieuse qui, sous cette influence, ne s'améliorèrent aucunement. Un succès net fut obtenu, par contre, dans un cas d'anémie analogue à l'anémie pernicieuse, survenue chez un sujet présentant une hernie diaphragmatique. On fit passer ainsi en 10 jours le nombre des érythrocytes de 2,3 à 4,1 millions; dans le même temps, la teneur en hémoglobine passait de 66 à 82 %. Chez tous ces malades, y compris ceux qui ont été atteints d'anémie pernicieuse, il est survenu de la réticulocytose de degrés divers. Pour expliquer le succès obtenu dans le cas de hernie diaphragmatique, il faut admettre que la résorption dans le tractus gastro-intestinal était diminuée à tel point que les quantités

d'acide nicotinique ou d'amide nicotinique contenues dans les aliments ne pénétraient pas dans l'organisme en proportion suffisante. Quand les réserves d'acide nicotinique existant dans le foie eurent été dépensées, l'anémie survint.

E) Insuffisance hépatique

Les remarquables recherches récentes de N. Fiessinger, d'Albeaux-Fernet avec A. Lwoff et Quérido montrent la constance de l'hyponicotinamidémie dans l'ictère grave.

Le cas d'ictère grave que nous avons étudié avec L. Justin-Besançon aboutit aux mêmes constatations.

Les dérivés nicotiniques ayant été isolés à partir des extraits hépatiques, et le foie considéré comme le grand réservoir de l'amide nicotinique pour l'organisme, il était logique d'étudier l'avitaminose nicotinique dans les insuffisances hépatiques. Les extraits hépatiques étant tous plus ou moins riches en vitamines nicotiniques, on pouvait se demander quelle était la part de celles-ci dans les effets thérapeutiques obtenus par ces extraits.

Voici les constatations faites par N. Fiessinger et Albeaux-Fernet :

« Dans trois cas de cirrhose dont l'un avec ascite, le chiffre de la nicotinamidémie était normal.

Nous avons constaté des chiffres normaux également dans plusieurs cas de cirrhose hypertrophique.

Il en était de même dans un cas de cancer du foie et de sarcome mélanique.

Deux cas d'ictères infectieux bénins présentaient des chiffres de dosages normaux. »

Par contre, dans les trois cas d'ictères graves étudiés par les auteurs précédents et dans le nôtre, le chiffre de la nicotinamidémie était très anormalement bas.

Notre observation concernait une femme âgée de 59 ans présentant un ictère grave survenu au cours d'une cirrhose avec hypothermie, hypoazotémie, temps de coagulation augmenté, torpeur :

Globules rouges	2.680.000
Globules blancs	17.500
Hémoglobine	70

Le 10 mai 1939 : nicotinamidémie, 0,56.

Cette malade a été traitée par l'amide nicotinique, 1 gr. par jour ; 0 gr. 70 en injection et 0 gr. 30 *per os*, plus extrait de foie en injection.

Le 17 mai 1939 : nicotinamidémie, 0,74.

La thérapeutique par l'amide nicotinique a, par conséquent, rétabli rapidement la nicotinamidémie à la normale. Dans les trois d'ictère grave étudiés par N. Fiessinger et Albeaux-Fernet, les auteurs insistent sur le parallélisme entre l'abaissement du chiffre du cholestérol sanguin estérifié et celui de la nicotinamidémie.

Dans les deux derniers cas, l'amélioration clinique constatée s'est traduite par un relèvement du cholestérol

térol sanguin et un retour progressif à la normale du chiffre de la nicotinamidémie.

Les auteurs concluent en constatant :

« Qu'il est difficile de dire si l'amélioration clinique constatée a été due en partie à la thérapeutique par la nicotinamide.

Le fait que certains ictères graves guérissent sans traitement incite à beaucoup de prudence. Mais si l'on attache aux valeurs de la nicotinamide normale une importance qu'il semble difficile de leur dénier, il semble possible de conclure que le traitement a été l'un des éléments ayant favorisé la guérison.

Cependant l'hypothèse ne peut être exclue qu'en l'absence de tout traitement, l'amélioration de l'état général aurait fini par entraîner un retour à la nicotinamidémie normale.

Il résulte de nos recherches que la chute de la nicotinamidémie au cours d'un ictère peut être considérée comme un symptôme de défaillance hépatique sévère. au même titre que la chute du cholestérol total et surtout du cholestérol estérifié.

L'augmentation spontanée de la nicotinamidémie semble permettre de porter un pronostic favorable. »

F) Intoxications

1° CERTAINES INTOXICATIONS CHRONIQUES

Dans toute une série d'intoxications chroniques (arsénobenzène, barbiturisme, plomb, chrysothérapie) on observe une porphyrinurie qui disparaît par l'administration d'acide nicotinique (Spies et Bean).

2° INTOXICATIONS DUES AUX SULFAMIDÉS

Frappé du fait que l'acide nicotinique améliorait les malades qui présentaient des accidents dus à la chimiothérapie ou à la physiothérapie (maladie des Rayons X) en faisant disparaître leur porphyrinurie, Mac Ginty et ses collaborateurs se sont demandés si de la même façon, la vitamine nicotinique n'améliorerait pas la tolérance de l'organisme à la sulfanilamide.

Ils ont administré de l'acide nicotinique à un certain nombre de malades recevant de grosses doses de sulfanilamide et maintenus au lit à l'hôpital.

L'étude de la porphyrinurie a été faite avant et après l'administration de la sulfanilamide.

Un dosage de cette dernière substance dans le sang et l'urine a été faite chaque jour par la méthode de Marshall et Litchfeld.

Au quatrième jour du traitement par la sulfanilamide, on a commencé à donner 5 centigrammes d'acide nicotinique, trois fois par jour. Les résultats ont été tout à fait remarquables, les symptômes désagréables de la sulfamidothérapie ont été très améliorés et la porphyrinurie s'est fortement abaissée.

La modification la plus frappante a été la disparition de la dépression mentale si fréquente au cours du traitement sulfamidé.

Frank Doughty relate également l'observation d'un malade traité par la sulfamide, et qui présenta une cyanose sévère avec céphalée, nausée, vomissements.

Tous ces symptômes ont cédé à 20 mmgr. d'acide nicotinique administrés trois fois par jour. Le traitement par la sulfamide a été continué sans nouveaux phénomènes d'intolérance.

Depuis, l'auteur a eu un succès constant en donnant de l'acide nicotinique en cas d'intolérance à la sulfamide. Cette action n'a rien qui puisse nous étonner quand on se rappelle que l'amide nicotinique entre dans la constitution de la cozymase dont on connaît le rôle capital dans la respiration intercellulaire et les échanges tissulaires et, d'autre part, la pathogénie des accidents dus aux sulfamidés que ceux-ci soient imputables à un processus de méthémoglobinémie ou une altération des échanges intercellulaires.

3° STOMATITE MERCURIELLE.

Nous avons eu l'occasion de traiter avec succès par l'amide nicotinique une malade présentant une stomatite mercurielle typique, apparue au début d'un traitement par le cyanure de mercure.

M^{me} P..., âgée de 30 ans, entre dans le service le 18 septembre 1940, en pleine efflorescence de syphilides secondaires. Les accidents cutané-muqueux sont tout à fait typiques : roséole et syphilides papuleuses avec collerette de Biet sur la face, thorax, abdomen, membres; plaques muqueuses sur la face interne des commissures labiales et sur la muqueuse vulvaire; fatigue générale. L'accident primitif est passé totalement inaperçu. Bordet-Wasserman très fortement positif. On commence aussitôt une série d'injection par le novarsenobenzol

en s'inspirant de la méthode de Politzer : 3 jours de suite, 0,90 et 8 jours après mêmes doses 3 jours consécutifs également.

La réaction de Bordet-Wasserman dans le sang continue à rester toujours aussi fortement positive malgré les injections arsenicales.

Le 4 octobre, on commence une série d'injections de cyanure de mercure par voie intraveineuse tous les deux jours et de bismuth en solution huileuse deux fois par semaine.

Dès la deuxième injection mercurielle apparaît une *stomatite mercurielle étendue et fort douloureuse*. Localement la muqueuse gingivale est tuméfiée, œdémateuse, très rouge, saignant au moindre contact. La malade ne peut plus rien mâcher, seuls les liquides passent. On note un liseré mercuriel.

Un traitement local : badigeonnage iodé et au bleu de méthylène n'amène aucune amélioration.

Au bout de deux jours, on injecte 0 gr. 20 d'amide nicotinique par voie sous-cutanée et l'on donne 0 gr. 20 d'amide nicotinique par voie buccale.

Par ailleurs, on continue *aux mêmes doses et au même rythme les injections mercurielles et bismuthiques*.

Dès le 4^e jour du traitement par l'amide nicotinique et sans autre traitement local on constate une amélioration considérable : l'œdème des gencives a complètement disparu, ainsi que le gonflement et les hémorragies. La malade ne souffre plus et peut s'alimenter normalement.

On cesse les injections d'amide nicotinique au 4^e jour du traitement. Fait curieux, ces injections étaient immédiatement suivies d'une sensation très passagère d'op-

pression et de malaise. Le 11 novembre, après la 17^e injection de cyanure de mercure, à l'examen de la bouche, on ne note aucune rougeur ni tuméfaction sur les gencives, mais il persiste un liseré mercuriel très marqué avec tache noirâtre sur la face interne de la joue gauche.

Notre observation suggère un certain nombre de remarques touchant la pathogénie, les conditions d'apparition des stomatites mercurielles. Pourquoi certains malades font-ils des stomatites souvent intenses au début d'un traitement mercuriel, les doses injectées étant minimales, alors que d'autres ne font de stomatite qu'à la fin d'une série, où les doses de mercure injecté sont importantes ?

Dès la deuxième injection d'un centigramme de cyanure de mercure, la stomatite de notre malade était déjà très nette. Le traitement par l'amide nicotinique a fait complètement disparaître en 4 jours cette stomatite, alors que les séries d'injections mercurielles avaient été continuées régulièrement et bien que le liseré bismuthique ait persisté et se soit même développé vers la fin de la série d'injections. Le traitement par l'amide nicotinique a guéri, par conséquent, la stomatite de notre malade dans les mêmes conditions que les stomatites des pellagres traités et sans avoir, dans notre cas, la moindre influence sur l'évolution du liseré métallique.

1^o Il existe donc *des stomatites apparaissant au début d'un traitement mercuriel* dues à une sensibilité de l'organisme relevant du « terrain » particulier de certains sujets.

Ce terrain peut être conditionné par une avitaminose, avitaminose nicotinique chez notre malade.

2° Les *stomatites tardives* relèvent soit d'une origine purement toxique, étant donné les quantités déjà importantes de mercure injecté, soit encore du « terrain » particulier de certains sujets.

Ces considérations ont des conséquences importantes, étant donné que le traitement par la vitamine nicotinique permet de continuer une série mercurielle commencée, qui, d'autre part, est parfois la seule thérapeutique que l'on puisse envisager chez certains malades, surtout lorsqu'il s'agit de syphilitiques jeunes au début de leur évolution.

G) Maladie des rayons X et du radium

Spies, Bean et Stone ont remarqué que la porphyrinurie était notablement augmentée dans 7 cas de maladies des rayons X. L'administration de 200 à 1.000 mmgr. par jour d'acide nicotinique fut suivie de la disparition des symptômes pathologiques : nausée, vomissements, anorexie et céphalée en même temps que la porphyrinurie revenait à un taux normal.

W. Graham étudia 70 cas de maladies des rayons X chez des malades atteints d'affections les plus diverses.

Sous l'action du traitement nicotinique, dans 27 % des cas traités, les résultats furent excellents, dans

47 %, ils furent bons. La médication s'est donc montrée efficace dans 74 % des cas.

Les auteurs remarquèrent que la porphyrinurie était très importante, surtout chez les malades dont les irradiations avaient été abdominales. Chez eux, cette forte porphyrinurie diminua considérablement proportionnellement à la disparition ou l'amélioration sensible de leurs troubles dus aux irradiations. L'auteur pense que cette porphyrinurie serait due à un trouble de l'hématopoïèse ou de la fonction hépatique.

H) Porphyrinuries

La présence de porphyrinurie a été observée presque constamment dans la pellagre humaine.

Tous les pellagrologues insistent sur ce fait que les urines de leurs pellagreaux étaient si riches en porphyrine qu'elles présentaient très souvent spontanément la couleur rouge sombre, caractéristique de la présence en forte quantité de ce pigment.

La thérapeutique nicotinique fait disparaître cette porphyrinurie parallèlement à la disparition des symptômes pellagreaux (Spies, Bean, Sydenstricker). De telles constatations ont été l'objet d'une série de recherches très intéressantes.

1° D'une part, elles ont conduit à établir un rapprochement entre les symptômes des avitaminoses nicotiques, notamment la pellagre aiguë et les symptômes de la porphyrie aiguë.

2° D'autre part, elles ont incité à rechercher les effets du traitement nicotinique dans tous les cas où l'on note la présence d'une porphyrinurie pathologique.

3° Elles montrent l'importance du diagnostic de porphyrinurie pathologique.

4° Elles soulèvent la question encore si obscure de la pathogénie et le l'étiologie des porphyrinuries.

A) PORPHYRIE AIGUË ET PELLAGRE

Ces deux affections présentent une même triade symptomatique :

Signes cutanés : pigmentation, érythèmes solaires.

Les effets photosensibilisateurs de la porphyrine peuvent être déclenchés également par les agents physiques : rayons X, ultraviolet et chimiques.

Nous avons vu qu'il y a des pellagres qui peuvent présenter les lésions d'hydroa vacciniiforme si caractéristiques des grandes porphyries aiguës.

Symptômes mentaux : troubles psychiques, états dépressifs, excitabilité, délire, états comateux en dehors des paralysies.

Symptômes abdominaux : En dehors des grandes crises douloureuses abdominales de la porphyrie, les vomissements et les alternatives de diarrhée et constipation sont à noter dans ces deux affections.

Les résultats expérimentaux et les observations cliniques permettent de supposer que c'est la porphyrine qui déclenche les crises abdominales, directement

ou par sensibilisation des organes digestifs pour d'autres produits du métabolisme.

Günther ayant injecté de l'hématoporphyrine à une souris observa un tableau semblable à celui qui se présente chez l'homme : spasme de l'iléon et dilatation de l'estomac et du duodénum.

Dans les observations américaines (Spies et ses collaborateurs), la porphyrinurie semble d'autant plus importante que les rechûtes de pellagre sont plus violentes et plus graves.

Dans la classification de Günther, il semble que l'une des quatre formes de porphyrie, « la forme aiguë véritable » englobe des cas authentiques de pellagre.

B) PORPHYRINURIES PATHOLOGIQUES.

De nombreux auteurs ont essayé le traitement nicotinique dans les cas variés où l'on pouvait noter de grosses porphyrinuries.

C'est ainsi que Spies et Bean rapportent comme nous l'avons vu la disparition de la porphyrinurie au cours du traitement vitaminique dans l'intoxication barbiturique et saturnine, au cours de l'anémie pernicieuse, les cirrhoses hépatiques.

Une diminution particulièrement remarquable de la porphyrinurie est celle qui accompagne la sulfamidothérapie prolongée, sous l'action du traitement nicotinique qui améliore considérablement les symp-

tômes d'intoxications sulfamidées de ces malades (Mac Ginty).

Particulièrement intéressantes aux différents points de vue qui nous intéressent sont les deux observations de R. Boulin, L. Justin-Besançon, Fl. Nepveux et Y. Geffroy.

La première concerne un cas de copro-porphyrinurie traité par l'amide nicotinique.

Il s'agissait d'un homme âgé de 44 ans qui se plaignait depuis 1934 de vomissements, diarrhée et œdème des membres inférieurs.

En 1937, un nouveau phénomène survint : un ictère accompagné de l'émission d'urine de teinte foncée.

Arrivé dans le service en mars 1938, ce malade présente un gros foie, des symptômes d'imprégnation éthylique absolument indiscutable, une coloration très brune du visage. « Il s'agit d'une véritable pigmentation ocrée associée à des varicosités sur les pommettes et à du sub-ictère conjonctival. » Cette pigmentation se retrouve au niveau des mains et des pieds : elle respecte par contre les autres parties du corps. Il existe une urobilinurie et troubles de l'épreuve de la galactosurie provoquée. Les urines présentent une coloration foncée, rouge brunâtre, il existe une urobilinurie.

Les urines donnent une fluorescence pourpre à la lumière de Wood, et les analyses qualitatives et quantitatives permettent de conclure à la présence d'une forte coproporphyrinurie.

Ce malade a reçu 0 gr. 90 d'amide nicotinique, dont 0 gr. 50 en ingestion et 0 gr. 40 en injection. Dès les

premières 24 heures de ce traitement, les urines présentent une couleur voisine de la normale.

Après huit jours de traitement, on ne trouvait plus dans les urines que des traces de coproporphyrine à peine supérieures à celles que l'on rencontre souvent à l'état normal.

« Il semble bien que parallèlement à cette amélioration biologique soit survenue une amélioration clinique; nous ne pûmes pas la contrôler, le malade ayant dû rejoindre son poste en province, toutefois dans les lettres qu'il nous adressait, il indiquait une amélioration de l'état général, une diminution même de la pigmentation; les troubles neurologiques, par contre, persistaient sans modification. »

La deuxième observation rapporte l'histoire d'une femme qui, en décembre 1937, fut prise de douleurs abdominales accompagnées d'ictère et d'émission d'urines foncées.

Au bout de quelques jours survient brusquement une paralysie des membres supérieurs : « la malade était en train de manger lorsque subitement elle laisse tomber la cuiller qu'elle portait à sa bouche; les jours suivants la paralysie gagne les membres inférieurs.

Dès cette époque la couleur anormale rouge vineuse des urines avait frappé l'attention; on l'attribuait à la présence de pigments biliaires.

C'est au cours de l'année 1938 que l'on a pensé et authentifié après contrôle la présence d'*uroporphyrinurie*. Le foie paraît normal et il n'y a pas de pigmentation, par contre il y a une abondante urobilinurie.

Ces phénomènes paralytiques se présentent sous forme d'un « syndrome de Landry inversé » mais évoluant vers la chronicité.

Par ailleurs, disent les auteurs, il s'agit d'une « malade pusillanime, difficile à soigner, traversant des périodes de dépression ».

Elle reçut 0 gr. 50 d'amide nicotinique par jour et *per os*, l'uroporphyrinurie dans cette période de traitement est tombée à 60 pour cent au moins.

« Parallèlement à ces modifications biologiques, une amélioration clinique très légère, il est vrai, se manifestait; la malade est moins déprimée, elle fait des gestes autrefois impossibles, comme celui de se coiffer. »

Dans la plupart des autopsies de porphyrinurie, il existe une surcharge du foie par deux pigments, l'un ferrique, l'hémosidérine, et l'autre dépourvu de fer.

On observe de la coproporphyrinurie dans diverses affections hépatiques (J. Brugsch) et notamment dans le cancer du foie (Hyman Van den Berg), l'ictère catarrhal, la cirrhose hépatique (Spies et Bean), cirrhose avec ictère grave (N. Fiessinger, Albeaux-Fernet).

Dans la première observation rapportée plus haut, on notait la coïncidence de cirrhose, porphyrinurie, galactosurie, ces deux derniers phénomènes se rejoignent peut-être pour confirmer l'existence d'une insuffisance hépatique.

Il faut aussi retenir la pigmentation cutanée de ce malade qui a débuté comme dans tous les cas de pigmentations porphyrinuriques par un érythème, véri-

table coup de soleil comme y insistent également P. Carnot et Terris dans leurs observations et aussi Urbach. Si l'on rapproche cette pigmentation du type de la cirrhose (gros foie sans syndrome d'hypertension portale) les auteurs se demandant fort justement s'il n'est pas permis de penser que certains cas de cirrhoses bronzées n'étaient pas en réalité des cirrhoses avec porphyrinurie.

Ch. Richet avait d'ailleurs récemment rapproché la mélanodermie des cirrhoses de celle de la pellagre.

C) IMPORTANCE DU DIAGNOSTIC DE PORPHYRINURIE PATHOLOGIQUE.

De l'étude de ces observations, il semble que la porphyrinurie soit beaucoup plus fréquente qu'on ne le soupçonnait jusqu'ici.

D'une part les manifestations de la crise de porphyrie, notamment les symptômes abdominaux peuvent contribuer très souvent à égarer le diagnostic.

Gottron et Ellinger rapportent un cas où l'on diagnostiqua successivement une appendicite à 19 ans et une péritonite tuberculeuse à 23. A 28 ans, on pensa à la lithiase rénale et ce n'est qu'après cela que le diagnostic exact de porphyrinurie fut posé.

Jeanbrau à Montpellier a publié un cas de porphyrinurie aiguë où l'on pensa à une colique néphrétique avec hématurie. Le patient mourut 14 jours après le début de la crise. La pigmentation peut prêter à confusion. La couleur des urines aussi. Avant que la

porphyrine ne fût connue, on portait le diagnostic d'hémoglobinurie.

Mais surtout en dehors de ces cas aigus, c'est seul l'examen systématique des urines qui peut permettre de découvrir la porphyrinurie. Quelquefois l'urine qui est de couleur normale au moment de l'émission, devient rouge quand elle reste quelque temps exposée à la lumière.

Toutes ces raisons expliquent que la porphyrie sous toutes ces formes ait été simplement entrevue et qu'en Europe notamment, peu de laboratoires médicaux soient équipés pour un diagnostic de certitude.

Quand un clinicien se trouve devant une urine qu'il pense suspecte, il lui est difficile d'employer des méthodes d'analyse poussée avec le temps restreint et l'insuffisance des moyens dont il dispose.

Et pourtant le diagnostic de porphyrinurie est fort intéressant à poser étant donné les problèmes de diagnostic différentiel, pathogénique et les conséquences thérapeutiques qu'il entraîne.

1° Nous mentionnerons *une méthode de dosage qualitatif chimique* fort simple permettant au lit du malade de déceler la porphyrinurie.

Parfois les urines porphyrinuriques présentent une teinte rouge vineuse plus ou moins intense à l'examen direct.

Toutefois elles peuvent facilement apparaître normales à un premier examen, mais deviennent sombres quand on les laisse reposer à la lumière.

Cette coloration est encore plus nette, si après avoir ajouté un peu d'acide acétique, on les fait bouillir.

Waldenström a décrit une réaction uro-chlorhydrique fort simple.

D'après lui le pigment « chromogène » accompagnerait toujours les cas de porphyrie aiguë.

Au contraire, dans les porphyries toxiques, on ne le trouve pas et la méthode devient donc inapplicable.

Cette méthode révèle la présence de chromogène.

A 1 cm³ d'urine bouillie et préalablement rendue fortement acide par quelques gouttes d'acide acétique, on ajoute 2 cm³ d'HCL concentré, on obtient une coloration rouge bleuâtre.

En ajoutant une goutte de H₂O₂, la coloration devient jaune puis verte et finalement disparaît.

Ce test est pratiquement infailible.

2° *Dosage spectrométrique.* — a) Lorsqu'en chambre noire on examine le pigment caractéristique des porphyrines sous l'incidence de rayons U.V. émis par une lampe à vapeurs de mercure en quartz et filtrés par un verre au nickel (écran de Wood) on observe une fluorescence pourpre.

b) La coproporphyrine en solution chlorhydrique forte donne un spectre d'absorption qui est très caractéristique à l'examen spectroscopique.

On trouve les trois bandes d'absorption caractéristiques de la coproporphyrine : deux étroites à 5.700, 5.900 Å et une plus large aux environs de 5.500 Å. Le

dosage s'établit suivant la méthode usuelle de lecture des dosages de spectres d'absorption, c'est-à-dire que le taux de la porphyrine de l'échantillon étudié est indiqué par le chiffre lu sur le tambour de l'appareil; ce chiffre est rapporté à celui indiqué par un spectre d'étalonnage établi suivant une courbe préalablement étudiée.

Il existe toute une série de recherches et de dosages concernant l'existence et le taux des porphyrines. Ils peuvent être trouvés dans les articles de Drobiner, de Waldenström et les revues générales sur la porphyrine.

D) LE ROLE DE L'INSUFFISANCE HÉPATIQUE DANS LA PATHOGÉNIE DES PORPHYRINURIES.

Les porphyrines sont des substances très répandues dans la nature. La couleur des plumes de certains oiseaux comme le turaco de l'Afrique est due aux sels de porphyrine.

Lorsque les porphyrines sont protégées contre la lumière leur stabilité est extrême et comme le relate Fikentscher, on a pu trouver de la coproporphyrine dans les excréments fossiles de crocodiles qu'on suppose morts depuis 25 millions d'années.

La porphyrine de l'homme est un produit normal du métabolisme.

C'est seulement sa présence exagérée dans les urines et dans les excréments qui caractérise un processus pathologique, mais il faut insister sur ce fait

qu'une augmentation du taux des porphyrines urinaires peut être suivi brusquement et momentanément d'une hausse exagérée qui peut quelquefois prendre des proportions extraordinaires.

Quelles sont donc les causes qui président directement ou indirectement à cette augmentation du taux des porphyrines urinaires?

Sans entrer dans les discussions nombreuses, fort intéressantes et encore très controversées sur la pathogénie des porphyrines, bornons-nous à constater que la participation du foie dans le métabolisme des corps porphyriques semble indubitable et fort importante.

Suner a observé qu'un extrait de foie bien lavé était capable de détruire l'hématoporphyrine, si l'on conservait le mélange pendant 24 et 36 heures à l'étuve.

Un chien normal détruit l'hématoporphyrine qui lui est injecté. Un chien chez lequel on produit des lésions hépatiques en lui administrant du phosphore élimine une grande partie de l'hématoporphyrine sans modification.

Nous avons vu, en pathologie, les relations très étroites qui existent entre la porphyrinurie et notamment la coproporphyrinurie et les symptômes d'insuffisance hépatique.

Le foie est capable de détruire quelques porphyrines aux dépens de l'hémoglobine.

Dans les foies perfusés, la transformation de la proto en coproporphyrine a été démontrée (H. Van den Bergh, Grotepass et Revers).

Le foie est capable de détruire quelques porphyrines. Sachant, comme nous l'avons vu, que dans les formes aiguës de pellagre et d'intoxication par la porphyrine, il existe une même triade symptomatique (signes cutanés, abdominaux et nerveux), on peut vraiment se demander si certains symptômes de la pellagre ne sont pas la traduction d'une véritable sensibilisation de l'organisme à une présence en excès de porphyrines.

Etant donné d'autre part la part de l'avitaminose nicotinique chez certains hépatiques et alcooliques, on conçoit l'intérêt pathogénique et thérapeutique de la vitamine nicotinique dans tous les cas où l'on décèle une forte porphyrinurie.

VII) Éléments de diagnostic

On voit donc la variété des aspects cliniques de ces formes d'avitaminoses qu'il est absolument indispensable de bien connaître si l'on veut appliquer un traitement efficace.

Il nous semble inutile d'épiloguer sur le diagnostic différentiel avec de nombreuses affections, cutanées ou mentales notamment. Un tel diagnostic sortant d'ailleurs du cadre de cette étude. Aucun des symptômes n'est pathognomonique et ceux-ci peuvent revêtir bien souvent des aspects d'une banalité extrême à première vue si l'on ne connaît pas bien la genèse des avitaminoses nicotiniques.

Nous nous bornerons par contre à rassembler, ce qui nous semble capital, les éléments d'un diagnostic positif que tout clinicien doit pouvoir faire en se basant sur des arguments cliniques biologiques et thérapeutiques.

1° Arguments cliniques

EXISTENCE D'UNE CARENCE ALIMENTAIRE.

A. - Pour des raisons extrêmement variables, l'alimentation en viande et œufs (ces deux substances étant les sources principales d'apport) est insuffisante depuis quelques semaines ou quelques mois.

Rappelons que parmi les raisons les plus souvent

invoquées, il peut s'agir soit d'*habitude collective* chez les populations se nourrissant trop exclusivement de maïs et présentant un régime alimentaire *déséquilibré*, de restrictions alimentaires, telles les innombrables cas observés en Espagne, à la suite de la récente guerre civile (Velasco Pajares). D'autres fois, il s'agit d'un régime sévère ou trop longtemps prescrit par un médecin (Ch. Richet) ou trop étroitement suivi par le malade.

B) D'autre part, la notion des facteurs prédisposants est à mettre au tout premier plan par leur importance et leur variété.

Avant tout l'alcoolisme, les infections chroniques, la grossesse, toutes les causes d'altération profonde et prolongée de la muqueuse digestive, le travail au soleil (nous avons vu l'influence de la lumière solaire sur certaines dermatoses).

C. - L'association, chez un même individu, des symptômes digestifs et mentaux.

L'association torpeur-stomatite étant très évocatrice.

2° Arguments biologiques

L'argument fondamental et démonstratif est fourni par la constatation de la chute du taux de l'*amide nicotinique dans le sang*.

A. Lwoff, A. Quérido et leurs collaborateurs ont basé leur méthode sur ce fait que pour un certain nombre de micro-organismes, comme le protéus X 19,

la vitamine nicotinique constitue le *seul* facteur de croissance.

La technique de dosage est fort simple : il suffit de lire, après 36 heures d'une culture de *Protéus* X 19 dans le sang étudié, la densité optique de celle-ci pour obtenir, d'après une courbe, le chiffre de la nicotinamidémie. L'erreur ne dépasse pas 5 %.

Le *taux normal* de la nicotinamidémie s'établit à 8 mmgr. par litre et ne varie guère, à l'état physiologique, qu'entre 7 et 9 mmgr. par litre. Lorsque la nicotinamidémie descend entre 6 et 7 mmgr., on peut dire qu'on est dans une zone d'alarme; au-dessous de 6 mmgr., il y a franchement chute pathologique du taux de la vitamine dans le sang.

Il existe des méthodes de dosages chimiques mais elles semblent jusqu'ici encore passibles de quelques reproches.

La constatation d'une *porphyrinurie* va ordinairement de pair avec une avitaminose nicotinique, sans qu'il y ait cependant de parallélisme entre la porphyrinurie et l'hyponicotinamidémie.

3° Arguments thérapeutiques

L'épreuve du traitement enfin constitue le troisième fondement du diagnostic. La netteté, la rapidité avec laquelle disparaissent les différentes manifestations sous l'influence du traitement nicotinique et en particulier le relèvement rapide de l'état général achève de démontrer l'origine vitaminique des troubles observés.

CONCLUSIONS

Le domaine clinique des avitaminoses nicotiques peut dès maintenant être considéré comme très étendu.

D'une part, il y a lieu de reconnaître la fréquence de manifestations cliniques d'avitaminose nicotinique dans les pays où la pellagre ne sévit pas d'une façon endémique.

D'autre part, il faut savoir que ces manifestations peuvent revêtir les aspects les plus variés.

1° Dans la pellagre, les travaux américains récents ont précisé la part de l'avitaminose nicotinique. Cette dernière affection, la plus grave, la plus fréquente et la plus anciennement connue de toutes les avitaminoses doit être considérée comme une avitaminose complexe par défaut de plusieurs facteurs appartenant tous au groupe hydrosoluble B.

L'avitaminose nicotinique est seule responsable des symptômes les plus importants et les plus graves, notamment les troubles mentaux qui guérissent avec une rapidité étonnante sous l'action de la thérapeutique nicotinique.

Mais il y a lieu aussi de reconnaître, chez les pellagres, ceux des symptômes qui sont sous la dépendance respective des avitaminoses B₁ (thiamine), B₂ (riboflavine), B₆ (pyridoxine).

2° Un des traits les plus curieux de l'avitaminose nicotinique est la facilité avec laquelle se dissocient ses manifestations cliniques.

C'est ainsi qu'il faut envisager :

a) *Des formes mentales*. Parmi celles-ci existent des manifestations *légères* dont le fond commun est constitué par la psychasthénie. Les malades sont souvent pris pour des « neurasthéniques ».

— Puis des *formes mentales graves* constituant l'encéphalopathie par carence nicotinique qui est responsable des nombreux cas de mort dans les pellagres graves.

b) *Des formes digestives* qui se révèlent par une glossite, une stomatite aphtoïde, qui rétrocede d'une façon remarquable sous l'influence du traitement, des troubles dyspeptiques, certaines rectites.

c) *Des formes cutanées* parmi lesquelles la pigmentation et l'érythème qui surviennent presque toujours après une exposition au soleil, même de très courte durée. Un autre aspect de dermatose peut être réalisé par l'hydroa vacciniiforme. Il faut signaler aussi des formes muqueuses se révélant principalement par une vaginite, urétrite.

3° Grâce au dosage de l'amide nicotinique dans le sang, on s'est rendu compte de la fréquence étonnante des *formes frustes et inapparentes*.

C'est ainsi que chez l'enfant, le traitement a permis de reconnaître l'origine carentielle d'une série de troubles digestifs, généraux, arrêt de croissance, troubles nerveux. De même chez l'adulte, et en particulier chez la femme enceinte.

4° La pellagre peut s'associer à d'autres carences. En dehors des avitaminoses B₂ et B₆, les dosages nous ont permis de reconnaître des avitaminoses nicotini-ques inapparentes dans des cas authentiques d'avitaminoses C et B₁.

5° L'étude des conditions d'apparitions des avitaminoses nicotini-ques nous apprend qu'il n'y a pas seulement lieu de considérer la *carence d'apport* (alimentation trop pauvre en viande et œufs et surtout déséquilibrée et monotone), mais qu'il faut envisager l'importance indéniable d'un facteur intrinsèque. Ainsi s'expliquent les pellagres gastro-prives, posant le problème d'une fonction antipellagreuse de l'estomac.

D'autres causes peuvent encore réaliser un déséquilibre alimentaire. En dehors d'habitudes collectives (population se nourrissant trop exclusivement de maïs); d'une disette (nombreux cas observés à la suite de la récente guerre d'Espagne), régime trop sévère

prescrit par un médecin, il faut reconnaître l'influence des diéto-toxiques, au premier rang desquels figure l'alcool.

6° Il faut enfin envisager toute une série de manifestations cliniques influencées par la vitamine nicotinique et qui sortent du cadre des avitaminoses. Il en est ainsi d'asthénies d'apparence banale, des troubles psycho-sensoriels comme certaines surdités et des accidents délirants chez les alcooliques.

Certaines dermatoses : lucites à forme de lupus érythémateux, des cas d'acnée et séborrhée, des prurits vulvaires d'origine inconnue bénéficient du traitement nicotinique.

On peut penser que les dermatoses provoquées ou influencées par la lumière solaire doivent pouvoir utilement bénéficier de la vitaminothérapie nicotinique.

7° La vitamine nicotinique améliore certains troubles digestifs. Il faut mettre à part l'action remarquable de l'acide nicotinique dans la sprue et la stéatorrhée idiopathique. Cette action tend à rapprocher encore la pellagre et la sprue qui, par ailleurs présentent en commun un certain nombre de symptômes : stomatite, glossite, pigmentation, diarrhée, anémie.

8° Le foie est le grand réservoir de l'amide nicotinique pour l'organisme et les extraits hépatiques sont tous plus ou moins riches en vitamines nicotiniques.

Grâce aux méthodes de dosage de l'amide nicotinique dans le sang, on a recherché la part de l'hyponicotinamidémie dans l'insuffisance hépatique et établi notamment sa constance dans l'*ictère grave*.

Expérimentalement l'on a pu déterminer chez le rat une anémie mortelle en donnant une alimentation carencée en vitamine nicotinique ; on a trouvé également un chiffre bas d'amide nicotinique dans le sang de plusieurs cas d'anémie.

9° On a remarqué récemment que le traitement nicotinique faisait disparaître la porphyrinurie de toute une série d'intoxications aiguës et chroniques (arsenobenzène, barbiturisme, plomb, chrysothérapie).

Le traitement nicotinique fait disparaître la porphyrinurie et certains symptômes désagréables de la sulfamidothérapie (asthénie, cyanose). Son action remarquable sur la stomatite mercurielle soulève des remarques pathogéniques intéressant les conditions d'apparition de cette stomatite.

10° Le traitement nicotinique faisant disparaître la porphyrinurie qui semble quasi constante chez tous les pellagres, différents auteurs ont recherché et reconnu l'influence de cette thérapeutique sur des manifestations très diverses : intoxications, insuffisance hépatique où l'on notait la présence d'une forte porphyrinurie. Expérimentalement le rôle du foie

semble indéniable dans la genèse des porphyrines et si le foie est capable de produire de la porphyrine aux dépens de l'hémoglobine, il est également capable de détruire quelques porphyrines. On observe en clinique la porphyrinurie dans différentes maladies du foie, notamment les cancers du foie, certaines cirrhoses avec pigmentation particulière, l'ictère grave. Dans ces différents cas, le traitement par la vitamine nicotinique fait également disparaître la porphyrinurie.

Le domaine clinique des avitaminoses nicotiniques s'enrichit tous les jours de perspectives nouvelles, par la diffusion et l'étude plus approfondie de notions cliniques encore trop ignorées.

D'autre part, la vitamine nicotinique est susceptible d'application thérapeutique d'une vaste étendue, que laisse soupçonner sa participation importante dans la respiration cellulaire.

VU : *Le Doyen,*
A. BAUDOIN.

VU : *Le Président de la thèse,*
LÉVY-VALENSI.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Le Directeur de l'Ecole Normale Supérieure
chargé des fonctions
de Recteur de l'Académie de Paris :
CARCOPINO.

BIBLIOGRAPHIE

- ACKERMANN - FUCHS et BRANDES. — Les effets de l'acide nicotinique dans les diverses anémies. (*Klin. Woch.*, 1939, n° 10, p. 348.)
- ALPORT (A.C.) - GHALIOUNGHY et HAUM. — Traitement de la pellagre par l'acide et l'amide nicotinique. (*The Lancet*, v. 235, n° 6.017, 1938, p. 1.461.)
- AXELFORD - GORDON et ELVEHJEM. — Rapport entre la consommation diététique d'acide nicotinique et la teneur du sang en coenzyme I. (*The Am. Journ. Med. Sc.*, v. 199, 5, 1940, p. 697.)
- BABONNEIX (L.). — Ce qu'il faut savoir de la vitamine P. P. (*Gaz. des Hôp.*, n° 75-76, 1939, p. 1.252.)
- BALLIF (L.) - LWOFF (A.) et ORNSTEIN (I.). — La nicotinamidémie chez les pellagres. (*C. R. Soc. de Biol.*, 1939, t. 131, n° 20, p. 903.)
- BANDIER et HALD. — Une réaction colorimétrique pour l'analyse quantitative de l'acide nicotimétrique. (*Laboratoire biochimique de Copenhague*, 13 décembre 1938.)
- BARLOVATZ. — Glossites marginales et stomatites angulaires. Soc. Belge de Méd. Trop., séance du 18 novembre. (*Bruxelles Médical*, 1939, n° 9, p. 312.)
- BERNARD (A.). — Vitamines et tube digestif. (*Jl. des Sc. Méd. de Lille*, 1940, n° 8, p. 157.)
- BICKEL (G.). — Alcoolisme chronique et pellagre révélée par une insolation accidentelle. (*Schw. Med. Woch.*, 1938, v. 68, n° 42, p. 1.159.)

- BILLS (C.-E.) - MAC DONALD (F.-G.) et SPIES (T.-D.). — Action antipellagreuse de l'acide pyrazine 2-3 dicarboxylique et de l'acide pyrazine monocarboxylique. (*Southern. Med. Jl.*, 32, 793-890, 1939.)
- BING (J.) et BROAGER (B.). — Investigations on the effects of nicotinic acid on two patients with idiopathic steatorrhœa (sprue). (*Acta Med. Scand.*, v. XCVII, fas. V-VI, 1938, p. 561.)
- BIRCH (T.-W.) et GYORGY (P.). — Vitamine B6 and human pellagra. (*J. Soc. Chem. Ind.*, 24 mai 1935, 54, 507.)
- BIRCH (T.-W.) - GYORGY (P.) et HARRIS (L.-J.). — Vitamin B2 complex : differentiation of anti-blak tongue and « P. P. » factors from lactoflavin and vitamin B6 (so called « Rat pellagra » factor). (*Biochem. J.*, déc. 1935, 29, 2.830.)
- BOGART (C.-N.). — Nicotinic acid in the treatment of pellagra. Report in case of marked dementia. (*Journ. Amer. Med. Assoc.*, 1938, 111, n° 7, p. 613.)
- BOULANGER (P.). — Les récentes recherches sur la chimie des vitamines B. (*B. Soc. Ch.Biol.*, t. 20, 1938, p. 516.)
- BOULIN (R.) - JUSTIN-BESANÇON et GEFFROY. — Les porphyrinuries. (*La Médecine*, n° 10, juil. 1939, p. 509.)
- BOULIN (R.) - JUSTIN-BESANÇON (L.) - NEPVEUX (Fl.) et GEFFROY (Y.). — Un cas de copro-porphyrinurie traité par l'amide nicotinique. (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, n° 10, 1939, p. 474.)
- Sur un cas d'uroporphyrinurie traité par l'amide nicotinique. (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1939, n° 10, p. 480.)
- BRICOUT (V.). — Le métabolisme de la vitamine nicotinique. Les avitaminoses nicotiniques. (*Thèse Paris*, 1940.)
- BRINCHMANN. — Traitement de la pellagre par l'acide nicotinique. (*Nordisk Medicin*, n° 30, 1939, p. 2.325.)
- CACHERA. — A propos du traitement des aphtes récidivants de la bouche. Action de la vitamine P. P. (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1939, n° 10, p. 472.)

- CARNOT (P.) et GÆHLINGER (H.). — La pathologie digestive en 1939. (*Paris Médical*, n° 13, 1939, p. 265.)
- CASTELLANI (A.). — Le bérubéri pellagroïde. (*Journ. of Trop. Med. and Hyg.*, 1938, v. 41, p. 294.)
- CERNERA (P.) et HENNION (P.). — Les manifestations buccales des avitaminoses. (*La Science Méd. Pratique*, 1939, n° 4, p. 79.)
- CHEN (K.-K.) - ROSE (Ch.-L.) et ROBBINS. — Toxicité de l'acide nicotinique. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1938, 38, 241.)
- CHEVALLIER (P.). — Sur le traitement des aphtes communs. Soc. de Path. comp. analyse dans le (*J. de Méd. de Paris*, p. 614, n° 35-38, 1939).
- CHICK (H.) — Kongressbericht 1 des 16 Int. Fysiol. Kongress. Zürich 69.
- CHICK (H.) - MACRAE (T.-F.) - MARTIN (A.-J.-P.) et MARTIN (T.-J.) — (*Biochem. J.*, 32, 844, 1938 et 32, 10, 1938.)
(*Biochem. J.*, 32, 844, 1938, et 32, 10, 1938.)
- CIVATTE - TZANCK et SIDI. — Lucite en forme de lupus érythémateux subaigu. (*Bull. Soc. de Derm. et Syph.*, t. 46, n° 7, 1939, p. 1.015.)
— Lucite à forme de lupus érythémateux subaigu. Traitement par la vitamine P. P. (*Bull. Soc. Franç. Derm. et Syph.*, t. 46, n° 7, 1939, p. 1.344.)
- CLECKLEY (H.-M.). — SYDENSTRICKER (V.-P.) et GEESLIN (L.-E.). — Nicotinic acid in the treatment of atypical psychotic states. (*J. Amer. Med. Assoc.*, v. 112, p. 2.107, 1939.)
- COMESATI. — Note sur la thérapie de la pellagre par l'acide pyridine carbonique. (*Minerva Medica*, 1938, n° 39, 29, 305.)
- COVELLO (M.). — Determinazione colorimetrica dell'acido nicotinic col 1-cloro-3-4-dinitrobenzols. (*Bull. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 1938, 13, 1.021/1.023. (*Berg. Ges. Physiol.*, 1939, 111, 204.)
- CREA MC. — The toxicity and certain pharmacologic actions of nicotinic acid. (*Journ. Pharmacol. Exp. Therap.*, 1938, 63, 25.)

- DABNEY (M.-Y.). — Use of nicotinic acid in idiopathic pruritus vulvae. (*Southern. Surgeon* (atlanta), t. 8, p. 232, 1939.)
- DANIEL (J.-W.). — Use of cevitic nicotinic acid in edema of nephrosis. (*Georg. Med. Assoc. J.*, vol. 28, p. 143-182, 1939.)
- DANN (W.-J.). — The vitamin B complex : 1. The non identity of rat dermatitis due to vitamin B6 deficiency and the dermatitis of human pellagra. (*J. Nutrition*, 1936, 11, 451.)
- DANN (W.-J.) - DURHAM (N.-C.) et SUBBAROW (Y.). — Différenciation of rat dermatitis factor and the chick dermatitis factor from nicotinic acid. (*Journal of Nutrition, Philadelphie*, 1938, 16, 183.)
- DE GRACIANSKY (P.). — Les vitamines en thérapeutique dermatologique. (*Bulletin Général de Thérap.*, t. 189, n° 5-6, 1939, p. 161.)
- DESAUX (A.) - GOIFFON et PRÉTET (H.). — Note préliminaire sur l'emploi de la vitamine P. P. dans le traitement de la séborrhée et de l'acné. (*Bull. Soc. Franç. Derm. et Syph.*, t. 46, n° 4, 1939, p. 715.)
- DOUGHTY (J.-F.). — Cyanose par sulfanilamide guérie par l'acide nicotinique. (*J. Amer. Med. Assoc.*, v. 114, n° 6, 1940, p. 756.)
- ELDAHL (A.). — Un cas de porphyrie aiguë développée au cours de l'hospitalisation. (*Acta Med. Scand.*, v. 97, n° 3-4, 1938, p. 415.)
- ELDAHL (A.). — Porphyrines and clinical methods for their demonstration. (*Acta Med. Scand.*, v. 97, fasc. V-VI, 1938, p. 538.)
- Symptomatology of the acute porphyria and the classification of the porphyrias. (*Acta Med. Scand.*, v. 97, fasc. V-VI, 1938, p. 527.)
- ELVEHJEM (C.-A.) - MADDEN (R.-J.) - STRONG (F.-M.) et WOOLEY (D.-W.). — Aetiology of pellagra and the nutritive value of maize. (*Lancet*, 1, 2-82, janv. 29, 1938.)
- Isolement et identification du facteur antiblacktongue. (*J. Biol. Chimin.*, 1938, 123, 137/148, *Bull. Soc. Chim.*, déc. 1938, n° 12, 777.)

- Relation of nicotinic acid and nicotinic acid amide to canine black-tongue. (*J. Am. Chem. Soc.*, 59, 1767, 1937. (*Bull. Soc. Chim. de France*, 1938, fasc. n° 5, p. 342.)
- Pellagra and nicotinic acid. (*J. Amer. Med. Assoc.*, 110, 289, 1938.)
- EULER et SCHLENK. — Acide nicotinique et co-zymase dans le sang. (*Klin. Woch.*, 18, 33, 1939, 1.109.)
- FIESSINGER (N.) - ALBEAUX-FERNET - LWOFF et QUÉRIDO. — La nicotamidémie au cours des maladies du foie. Sa diminution en rapport avec l'insuffisance hépatique. (*Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1939, n° 24, p. 111.)
- FILDES (P.). — The growth of *Proteus* on ammonium lactate plus nicotinic acid. (*Brit. J. Exper. Path.*, 1938, 19, 239/244. (*Ger. Ges. Physiol.*, 1939, 110, 151.)
- FOUTS (P.-J.) - HELMER (O.-M.) - LEPKOVKY et JUKES (T.-H.). — Production of microcytic hypochromic anemia in puppies on synthetic diet deficient in rat antidermatitis factor (vitamin B6). (*J. of Nutrition*, Philadelphie, 1938, 16, 197.)
- Treatment of human pellagra with nicotinic acid. (*Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1937, 37, 405.)
- FRIEZ (P.). — La question des vitamines. Son intérêt en pathologie bucco-dentaire. *Revue Médicale de France*, 2, p. 101, 1940.)
- FRONTALI et FERRARI. — La forme nerveuse de la pellagre traitée par l'acide nicotinique. (*Minerva Medica*, 1938, 29, n° 32, 133.)
- FROSTIG (J.-P.) et SPIES (M.-D.). — The initial nervous syndrome of pellagra and associated deficiency diseases. (*Journal of Am. Med. Science*, février 1940.) p. 268.)
- FUNCK (C.) et FUNCK (J.-C.). The value of Pyridine derivative in nutrition. (*Proc. Soc. Biol. Chemists.*, 1937, 31, 35.)
- FURTADO (D.). — Pelagra. (*Imprensa Medica*, édit Lisbonne, 1939, vol. de 283 p.)

- GALAN (J.-C.) et LAVARELLO (A.). — L'acide nicotinique et son action vaso-dilatatrice. (*La Prensa Medica Argent.*, 1939, n° 33, p. 1.583.)
- GARNIER (G.). — Bains de soleil et dermatoses. (*Gaz. Méd. de France*, 1939, t. 46, n° 14, p. 801.)
- GINTY MAC A. P., LEWIS G. T. et HOLTZCLAW M. R. — Symptoms occuring with sulfanilamide releived by nicotinic acid. (*Georgia Med. Assoc. J.*, t. 28, 1939, p. 54.)
- GIRARD (Lucien). — Les vitamines. (*Bulletin Médical*, n° 29, du 28 décembre 1940.)
- GOLDBERGER (J.), WHEELER (G.-A.), LILLIE (R.-D.) et ROGERS (L.-M.). — A study of the balcktongue preventive action of sixteen foodstuffs with special reference to the identity of blacktongue of dogs and pellagra of man. (*Public Health Rep.*, 1928, 43, 1385.)
- GOLDBERGER (J.), et SEBRELL (W.-H.). — The black tongue preventive value of minot's liver extract. (*Public. Health Rep.*, 1930, 45, 3064.)
- GOLDBERGER (J.) et WHEELER (G.-A.). — Experimental black-tongue of dogs and its relation to pellagra. (*Public. Health Rep.*, 1928, 43, 1385.)
- GOLDBERGER (J.), WHEELER (G.-A.), LILLIE et ROGERS (L.-M.). — A further study of butter, fush beef and yeast as pellagra preventives with consideration on the relation of factor P. P. of pellagra (and black tongue of dogs) to vitamine B. (*Public Health Rep.*, 1926, 41, 297.)
- GOLDBERGER (J.), WHEELER (G.-A.), LILLIE (R.-D.) et ROGERS (L.-M.). — A further study of experimental black tongue with special reference to the black tongue preventive in yeast. (*Public Health Rep.*, 1928, 43, 657.)
- GOLDBERGER (J.) et TANNER (W.-F.). — A study of the treatment and prevention of pellagra: experiments showing the value of fresh meat and of milk, the therateupic failure of gelatin, and the preventive failure of butter and of cod liver oil. (*Publ. Health Rep.*, 1924, 39, 87.)

- GRAHAM. — Maladies des rayons, traitement par l'acide nicotinique. (*J. Amer. Méd. Assoc.*, 113, 1939, p. 664.)
- GRANT. (J.-M.), ZSCHIESCHE (E.) et SPIES (T.-D.). — The effect of nicotinic acid on pellagrins maintained on a pellagra-producing diet. (*Lancet*, 1, 939, 1938.)
- GRIMBERG (A.). — Les porphyrinuries. (*Le Concours Médical*, n° 27, 1939, 1812.)
- GYORGY (P.). — Vitamin B₂ and the pellagra-like dermatitis in rat. (*Nature*, 1934, 133, 498.)
- GYORGY (P.). — Investigations on vitamin B₂ complex: distribution of lactoflavin and of « pellagra preventing factor » (vitamine B₆) in natural products of animal origin. (*Biochem. J.*, 1935, 29, n° 3, 760.)
- HARRIS (L.-J.). — The vitamin B₂ complex. VIII Further notes on « monkey pellagra » and its cure with nicotinic acid. (*Ber. ges. Physiol.*, 29 mars 1939.)
- HARRIS. — L'acide nicotinique et la vitamine antipellagreuse. Chem. Industry, 1937, 56, 1134-1135. (*Bull. Soc. Chim.*, déc. 1938, n° 11, 669.)
- HARVEY (H.-J.), SMITH (D.-T.), PERSONS (E.-L.), et BURNS (M.-V.). — Effects of various fractions of liver on experimental canine blacktongue. (*J. of Nutrition*, Philadelphie, 1938, 16, 153.)
- HAUSEN-ORUSS (O.-C.). — Echec de l'acide nicotinique dans le traitement de l'anémie. New England J. of Medicine, t. 218, 1938, p. 1050. (*Le Sang*, n° 2, 1940, p. 109.)
- HELMER (O.-M.) et FOUTS (P.-J.). — Multiple nature of the deficiency of blacktongue producing diets as shown by studies on rats. (*Lilly Laborat. F. Clin. Research Indianapolis. City Hosp.*)
- HENNEBERT (P.) et CHALMAGNE. — Lésions buccales et agranulocytose fruste. (XLV^e Congrès de la Soc. belge d'O.R.L., 1939; *Bruxelles Médical*, 1939, n° 2, p. 41.)
- HERNANDO (T.). — La porphyrie ; ses manifestations digestives, cutanées et oculaires. (*Biologie Médicale*, 1938, 28, n° 6, 293.)
- HERNANDO (T.). — Traitement des syndromes neuro-anémiques. (*Le Progrès Méd.*, 28, 1939, p. 1009.)

- HERNANDO (T.). — Vitaminothérapie dans les maladies de l'appareil digestif. (*Bull. de la Soc. de Ther.*, 1938, n° 7, p. 27.)
- HIRT et WIMMER. — Observations luminescentes microscopiques sur la teneur de l'organisme vivant en acide et amide nicotinique. (*Klin. Woch.*, An. 18, n° 22, 1939, p. 765.)
- HOU. — La pellagre et son traitement par l'acide nicotinique. (*The Chinese Med. Journal*, v. 55, n° 6, 1939, p. 528.)
- INVERNIZZI (G.). — Contribution à l'étude clinique, anatomique et thérapeutique des colites. (*La Clinica Medica Ital.*, 1938, 69, 1, 49-59.)
- JAUSION. — Discussion sur le travail de M. Villaret, Justin-Besançon, Klotz et Sikorav : Pellagre chez un alcoolique révélée par un essai d'héliothérapie d'une polynévrite. (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, n° 8, 1939, p. 367.)
- JOLIFFE (N.), BOWMAN (K.-M.), ROSEMBLUM et FEIN. — Nicotinic acid deficiency encephalopathy. (*J.A.M.A.*, 114, 1940, p. 307.)
- JUSTIN-BESANÇON (L.). — Les avitaminoses nicotiniques. (*Synthèse*, n° 9-10, 1939, p. 28.)
- JUSTIN-BESANÇON (L.) et INBONA (J.-M.). — Vitamines et avitaminoses nicotiniques. Vitamines et avitaminoses P. P. (*Les Fiches de Pratique Médicale*, janvier 1940.)
- JUSTIN-BESANÇON (L.), LWOFF (A.), QUERIDO (A.) et INBONA (J.-M.). — Etude sur le taux de l'amide nicotinique dans le sang à l'état pathologique. (*Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1939, n° 25, p. 217.)
- JUSTIN-BESANÇON (L.), CAROLL (J.) et INBONA (J.-M.). — Action de l'acide nicotinique dans un cas de sprue. Etude clinique. (*Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, n° 24, 1939, p. 1135.)
- JUSTIN-BESANÇON. — Vitamine P.P. Le rôle métabolique de l'acide nicotinique. (*La Presse Médicale*, 47, 341-346, 1939.)

- JUSTIN-BESANÇON (L.), CAROLI (J.) et INBONA (J.-M.). — Le traitement nicotinique de la stéatorrhée idiopathique. Remarques biologiques et nosologiques. (*Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1939, n° 24, p. 1141.)
- JUSTIN-BESANÇON. — Le domaine clinique de la vitamine P. P. (*Bull. et Mém. de la Soc. de Méd.*, n° 4, 1939, p. 119.)
- JUSTIN-BESANÇON (L.) et INBONA (J.-M.). — La vitamine nicotinique en thérapeutique. (*Paris Médical*, 30 nov. 1940, p. 511.)
- KARRER (P.) et STARE (F.-J.). — N-alkyl-o-dihydro-nicotinsaureamide. (*Helv. chim. acta*, 20, 418, 1937 ; *Ber. ges. Physiol.*, 102, 1937, 175.)
- KARRER (P.) et KELLER (H.). — Eine colorimetrische Bestimmung des Nicotinsaureamids. (*Helv. Chim. Acta*, 1938, 21, 463-469 ; *Ber. ges. Physiol.*, 1938, 108, 29.)
- KATZENELLENBOGEN (J.). — Nicotinic acid in endemic glossitis. (*Lancet*, 1, p. 1247, Bot 1939, 1260-1262 ; *Presse Méd.*, 1940, n° 13-14, p. 19.)
- KLAUS UNNA. — Etude sur la toxicité et la pharmacologie de l'acide nicotinique. (*The J. of Pharm. and exp. Ther.*, v. 65, 1939, n° 1, p. 95.)
- KNIGHT (B.-C.-J.-G.) et ILWAIN MAC H. — La spécificité de l'acide nicotinique et de l'aneurine dans le développement de Staph. Aureus. (*Chem. Ind.*, 1938, 57, 276 ; *B. S. C.*, déc. 1938, 10, 622.)
- KOANG (N.-K.) et SIU FOU YEN. — A propos de deux observations de pellagre. (*Bull. Méd. de l'Université de l'Aurore*, t. IV, n° 3, 1939, p. 249.)
- KOEHN (C.-J.) et ELVEHJEM (C.-A.). — Studies on vitamin G (B₂) and its relation to canine blacktongue. (*J. of Nutrition*, 1936, 11, 67.)
- KOOSER et BLANKENHORN. — La pellagre parmi la population de la « Kentucky mountain » ; traitement ambulatoire par l'acide nicotinique. (*J. Amer. Med. Assoc.*, 112, n° 25, 1939, p. 2581.)

- KUHN (R.) et VETTER (H.). — Isolierung von nicotinsäureamid aus Herzmuskel. (*Ber. deutsch. Chem. Ges.*, 1935, 68, 2374-2375 ; *Ber. ges. Physiol.*, 1936, 92, 542.)
- KUHNAU. — Traitement du lupus érythémateux par l'acide nicotinique. (*Klin. Wochen.*, n° 33, 1939, p. 1117.)
- KUHNAU (J.). — Vorkommen und physiologische Funktion der Trigonallins im tierischen organismus. (*Kongresb. II, XVI^e Cong. Internat. Physiol.* 1938,
- LANDY. — Effect of nicotinic acid its isomers and related compounds upon nutrition of staphylococcus aureus. (*Proc. Soc. exp. Biol. a Med.*, 1938, 38, 504, 506 ; *Ber. ges. Physiol.*, 1938, 109, 145.)
- LÉVY-VALENSI, JUSTIN-BESANÇON, TILITSCHIEF et KLOTZ. — A propos d'un cas de polynévrite éthylique. Disparition de ceux-ci par vitaminothérapie B₁ et l'héparation des réflexes malgré un sevrage d'alcool. Réaptothérapie. (*La Semaine des Hôp. de Paris*, 1^{er} oct. 1938.)
- LIVESCO. — Sur le traitement de la pellagre par l'amide de l'acide nicotinique. (*Ac. de Méd. de Roumanie*, 21 oct. 1939 ; *Presse Médicale*, n°s 97-98, 1939, p. 1.682.)
- LWOFF (A.), QUERIDO (A.), M^{lle} DIGDNET (L.) et GARNIER. — La nicotamidémie chez les femmes gravides. (*C. R. Soc. de Biol.*, 1939, t. 131, p. 900.)
- LWOFF (A.) et QUERIDO (A.). — Dosage de l'amide et de l'acide nicotique au moyen du test Proteus. Principe de la méthode. (*C. R. Soc. de Biol.*, 1938, 129, n° 34, 1938, 1039.)
- La spécificité de l'acide nicotinique, facteur de croissance pour B. Proteus. (*C. R. Soc. de Biol.*, 1939, t. 130, n° 14, p. 1569.)
- MAASSEN. — Pellagre secondaire après gastro-entérostomie. (*Deutsche Med. Woch.*, 1938, 64, n° 39, 1938.)
- MAC CAY (C.-H.). — Others factors Less well know vitamins. (*Journ. Am. Med. Assoc.*, 1938, 110, 18, 1441.)
- MAINZER (F.) et KRAUSE (M.). — L'acide nicotinique dans le traitement du délirium tremens. (*British Med. Journ.*, 2, n° 4.101, p. 331. 1939.)

- MAISIN (J.), POURBAIX (Y.) et CAMERMAN (J.). — Influence de l'ingestion de lactoflavine (B_2), de l'aneurine (B_1) ou de l'acide nicotinique sur l'évolution du cancer au benzopyrène chez la souris. (*C. R. Soc. de Biol.*, t. 12, 1939, p. 1381.)
- MANSON-BAHR et RANSFORD. — Stomatite par avitaminose. Traitement par l'acide nicotinique. (*Lancet*, 2, 426, 1938.)
- MARFAN (A.-B.). — La maladie cœliaque, maladie de l'absorption intestinale. (*Le Nourrisson*, janv. 1940.)
- MARGOLIS (G.), MARGOLIS (L.-H.) et SMITH (S.-G.). — Cure of experimental canine blacktongue with optimal and minimal doses of nicotinic acid. (*J. Nutrit.*, 1938, 16, 541-548 ; *Ber. ges. Physiol.*, 1939, 111, 563.)
- MARIANO (R.), CASTEX (L.-E.), CAMPONOVO et BORDA (J.-M.). — Un cas de pellagre. (*Prensa Medica Argentina*, 27, n° 7, 1940, 333-353 ; *Presse Médicale*, 1940, n° 62-63, p. 74.)
- MATTHEWS (R.-S.). — Pellagre et acide nicotinique. (*J. Amer. Med. Assoc.*, 111, n° 13, 1938, p. 1148.)
- MAY. — The use of nicotinic acid in vitamine deficiency psychoses associated with alcoholism. (*Medical Record*, 1939, 162, 6 septembre.)
- MELLANBY (E.). — Aspect neurologique des avitaminoses dans leur rapport spécial avec le système nerveux périphérique. (*Cong. Neur. Intern. de Copenhague*, 21-26 août 1939 ; *Gazette des Hôp.*, n° 7-8, p. 61, 1940.)
- MERLE (E.) et LARPENT. — Bériberi cardiaque alcoolique (asystolie avec anasarque chez un jeune alcoolique ; efficacité de la vitaminothérapie B). (*Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1939, n° 24, p. 1.098.)
- MICKELSEN (O.), WAISMAN (H.-A.) et ELVEHJEM (C.). — The inactivity of nicotinic acid in chick dermatitis. (*J. of Biol. Chem.*, 1938, 124, 313-320. *Ber. Ges. Physiol.*, 1938, 109, 392.)
- MILLIAN (G.). — La dermatologie en 1940. (*Paris Médical*, n° 1-2, 1940, p. 1.)
- MONNERET (P.). — Avitaminoses P. P. et acide nicotinique. (*Le Progrès Médical*, n° 10, 1939, p. 352.)

- MOORE. — Traitement de la sclérose en plaques (multiple) par l'acide nicotinique et la vitamine B₁. (*Arch. of Internal Medicine*, v. 65, n° 1, 1940, p. 1.)
- MORELL. — Ressemblance de propriétés entre les vitamines et l'acide amide nicotinique. (*Deuth. Med. Woch.*, 65, 1939, 1.126.)
- MOURIQUAND (G.), DAUVERGNE et EDEL (Mme). Recherches biocliniques sur les entéropathies par carence. (*La Presse Médicale*, 1939, n° 64, p. 1.229.)
- MOURIQUAND (G.) et EDEL (Mme V.). — Les réactions du tube digestif dans les avitaminoses, en particulier l'avitaminose A et l'avitaminose C. Recherches biocliniques. (*Le Journ. de Méd. de Lyon*, n° 483, 1940, p. 57.)
- MOURIQUAND (G.). — Carences multiples. La pellagre. (*Pratique Médico-Chirurg.*, 3° édit., 1, 1.020.)
- Pellagre. Dystrophie par avitaminose P ou B₂ ou B₆. (*Encyclopédie Médico-Chir.*, 1° édit., 1936, 10, 545.)
- MUELLER. — Nicotinic acid as a growth accessory substance for the diphteria bacillus. (*J. Bact.*, 34, 429, 1937.)
- NEYRSN DE MEONS (Ch.). — Revue de chimie biologique. (*Ann. de la Fac. Franç. Med. et Pharm.*, Beyrouth, 1939, n° 4, p. 220.)
- NICOLAYSEN (R.) et LALAND (P.). — The curative effect of nicotinic acid and of liver in the canine blacktongue disease. (*Skand Arch. Physiol.*, 1938, 79, 229, 302 ; *Chem. Abstr.*, 1939, 33, 750.)
- NITZULESCU (J.). — La thérapeutique de la pellagre. (*Rapport au 25° Congrès Français de Médecine*, Marseille, 12 nov. 1938, 248 (Librairie Masson.)
- NOGAARD et TOBIASSEN. — Deux cas de pellagre endogène se développant respectivement après une opération gastrique et au cours d'une anémie pernicieuse. (*Acta. Med. Scand.*, v. 97, n° 3-4, 1938, p. 451.)
- OLIVER-PASCUAL (T.). — Le traitement des syndromes pellagroïdes de guerre par l'acide nicotinique. (*Semana Medica Espanola.*, t. XI, n° 25, 1939, p. 208.)

- OOSTERHUIS (A.-G.) et WIBAUT (J.-P.). — Rev. Trav. Chim. des Pays-Bas, 1936, 55, 729-736.)
- PAGNIEZ (Ph.). — Le traitement des accidents délirants alcooliques par l'acide nicotinique. (*La Presse Médicale*, n° 97-98, p. 1.692, 1939.)
- PAGNIEZ (Ph.) et VARAY (A.). — Deux nouvelles vitamines : la vitamine P et la vitamine K. (*La Presse Médicale*, 1938, n° 85, 1.486.)
- PEHU et BOUCOMONT (J.). — Sur l'acrodynie infantile. (*J. de Méd. de Lyon*, 1930, n° 483, p. 65.)
- PÉTRI, NORGAARD et BANDIER. — Studies on the effect of nicotinic acid upon experimental gastropival pellagra. (*Acta Med. Scand.*, v. 98, fasc. I-II, 1938, p. 11.)
- PORJE. — Méthode de dosage de l'acide nicotinique dans l'urine. (*Nordisk Medicin*, t. 2, n° 15, 1939, p. 1.108.)
- PRÉVOT (A.-R.) et KIRCHHEINER (E.). — Action stimulante des extraits de foie et de l'acide nicotinique sur la toxinogénèse tétanique. (*C. R. Soc. de Biol.*, t. 130, 1939, n° 13, p. 1.429.)
- QUÉRIDO (A.), ALBEAUX-FERNET et LWOFF. — La nicotamidémie normale et pathologique. (*C. R. Soc. de Biol.*, 1939, t. 132, p. 182.)
- QUÉRIDO (A.), LWOFF et LATASTE (C.). — Le dosage de la nicotamide dans le sang. (*C. R. Soc. de Biol.*, t. 130, 1939, n° 14, p. 1.580.)
- RACHMILEWITZ (M.) et GLUECK. — Treatment of pellagra with nicotinic (*British Med. Journ.*, 1938, 2, 346.)
- RAMSDELL (R.-L.). — The treatment of pellagra. Results obtained by liver extract used parenterally in twenty-five. (*Texas State J. Med.*, 1933, 29, 211.)
- RAMSDELL (R.-L.) et MAGNESS (W.-H.). — Parenteral liver extract therapy in the treatment of pellagra. A preliminary report. (*Am. M. Sc.*, 1933, 485, 568.)
- RHOADS et MILLER. — Action du régime sur la susceptibilité du système hématopoïtique du chien au pyramidon. Proceed. (*Soc. of Exp. Biol. and the Med.*, v. XXXVI, 652-754, 1937.)

- Production in dogs of chronic blacktongue with anemia. (*J. Exp. Med.*, novembre 1933, 58, 585.)
- Vitamin B₂ (G) and canine blacktongue. (*Science*, 1935, 81, 159.)
- RHOADS (C.-P.). — Effect of indole ou hématoïses in dogs fed on deficient diet. (*Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1937, 37, 652.)
- Effect of diet ou susceptibility of canine hematoïtic system to damage by amidopyridin. (*Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1937, 36, 654-656.)
- RICHARDS et COLLISION. — *J. Physiol.*, 66, 299, 1928.
- RICHET (Ch.). — Carences alimentaires et pathologie interne. (*Presse Médicale*, 1938, n° 97, 1.777.)
- RITSBERT. — Dosage quantitatif de l'acide nicotinique et de l'acide amide nicotinique dans l'urine, dans les tissus et dans le sang. (*Klin. Woch. An.*, 18, 1939, n° 27, p. 934.)
- ROGER (H.), PAILLAS (J.-E.), BOUDOURESQUES (J.) et SCHACHTER. — Sur un cas de porphyrinurie chronique avec manifestations mentales à type de fugues. (*Bull. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, n° 24, séance du 7 juil. 1939, p. 1.145.)
- Les porphyries ou porphyrinopathies. Etude clinique et pathogénique. (*Gaz des Hôp.*, n° 60, 1939, p. 1.021 et n° 58, p. 989, 1939.)
- RUFFIN (J.-M.), MARGOLIS (G.), MARGOLIS (L.-Ill.), SMITH (S.-G.) et SMITH (D.-T.). — *J. Clin. Invest.*, 17, 529, 1938.
- RUFFIN et SMITH (D.-T.). — A clinical évaluation of the potency of various extracts of liver in the treatment of pellagra. (*South M. J.*, 30, 4 jan. 1937.)
- The treatment of pellagra with certain preparation of liver. (*Am. J. M. Sc.*, 1934, avril 87, 512.)
- RUFFIN (J.-M.), PERSONS (E.-R.), HARVEY (H.-I.) et SMITH (D.-T.). — Evidence for the existence of two factors necessary for the successful treatment of pellagra or experimental Canine blacktongue. (*J. Clin. Investigation*, 1937, 16, 663.)
- RUSZNYAK (S.) et SZENT-GYORGY (A.). — Vitamin P. Flavonols as vitamins. (*Nature*, 4 juil. 1936, 138, 27.)

- RUSZNYAK (S.), BENTSATH (A.) et SZENT-GYORGY (A.). — Vitamins nature of flavones. (*Nature*, 7 nov. 1936, 138, 798.)
- SABRAZES (J.). — *Gaz. Hebd. des Sc. Med. de Bordeaux*, n° 19, 1939, p. 289.
- SALM (H.). — Eine pellagraerkrankung im bayrischen Schevoben, deren körperlichen und geistigen Störungen durch Nikotinsaureamid (Merck) geheilt wurden. (*Münch Med. Woch.*, 1939, n° 23, p. 8.820.)
- SCHMIDT (H.-L.) et SYDENSTRICKER (V.-P.). — Nicotinic acid in the prevention of pellagra. (*J. Amer. Med. Assoc.*, 1938, 110, n° 25, 2.065.)
- SEBRELL (W.-H.), HUNT (D.-J.) et ONSTOTT (R.-H.). — Lactoflavine in the treatment of canine blacktongue. (*Publ. Health Rep.*, 1937, 52, 235.)
- SEBRELL, SURGEON et BUTLER. — Riboflavin deficiency in man. (*Public Health Reports*, 1938, v. 53, p. 2.282.)
- SEBRELL. — Le rôle des vitamines dans la prévention de la pellagre. (*J. Amer. Med. Assoc.*, 110, p. 1.665, 1938.)
- SEBRELL (W.-H.), ONSTOTT (R.-H.), FRASER (H.-F.) et DAFT (F.-S.). — Nicotinic acid in the prevention of dogs. (*Nat. Inst. of Health I. S. Public. Health Serv.*, Washington.)
- SEBRELL (W.-H.), ONSTOTT (R.-H.) et HUNT (D.-J.). — The treatment of blacktongue with a preparation containing the «filtrate factor» and evidence of riboflavin deficiency in dogs. (*Public. Health Rep.*, 1937, 52, 427.)
- SEBRELL (W.-H.), WHEELER et HUNT (D.-J.). — The blacktongue preventive value of seven foodstuffs. (*Public. Health Rep.*, 1935, 50, 1.333.)
- SEBRELL et BUTLER. — Réaction à l'administration orale d'acide nicotinique. (*The Journ. Amer. Med. Assoc.*, 111, 25, 1938, p. 2.286.)
- SELFIDGE. — Nicotinic acid and the eighth nerve. (*Annals of Otology Rhin. et Laryng.*, v. 48, n° 1, p. 39, 1939.)

- SHATTUCK (G.-Ch.). — Insuffisance alimentaire et système nerveux. (*J. Amer. Med. Assoc.*, v. 111, n° 19, 1.729, nov. 1938.)
- SIMONNET (H.). — Les vitamines B. (*Sciences*, n° 28, 1939, p. 230.)
- SMITH (D.-T.), RUFFIN (J.-M.) et SMITH (S.-G.). — Pellagra successfully treated with nicotinic acid. A case Report. (*J. Amer. Med. Assoc.*, 109, 1937, p. 2.054.)
- SPIES (T.-D.), COOPER, CLARK et (M.-A.) BLANKENHORN. — The use of nicotinic in the treatment of pellagra. (Read before *Central Society for Clinical Research*, Chicago, 5 nov. 1937, *J. A. M. A.*, 110, 1938, 622.)
- SPIES (T.-D.) et DARING (Ch.). — The effect of vitamin B₁ on the peripehral neuritis of pellagra. (*J. Amer. Med. Assoc.*, 1938, 110, 14, 1.081.)
- SPIES, COOPER et BLANKENHORN. — Therapeutic administration of nicotinic acid in human beings during health and disease. (Note lue à *Central Society for clinical Research*, Chicago, 1937 ; *J. Amer. Med. Assoc.*, 110, 622, 1938.)
- SPIES (T.-D.), GRANT (J.-M.), STONE et MC LESTER (J.-B.). — Recent observations on the treatment of six hundred pellagrins with special emphasis on the use nicotinic acid in prophylaxis. (*South M. J.*, 31, 1.231, déc. 1938.)
- SPIES, BEAN et STONE. — The treatment of subclinical and clinic pelagra. Use of nicotinic acid, nicotinic acid amide and sodium nicotinate with special reference to the effect on mental symptoms. (*J. Amer. Med. Assoc.*, t. CXI, 584-592, 1938.)
- SPIES (T.-D.), ARING (D.), GELPERN et BEAN. — Les symptômes mentaux de la pellagre, leur traitement par l'acide nicotinique. (*The Am. J. of the Med. Sciences*, 1938, 196, 461.)
- SPIES (T.-D.), SASAKI (Y.) et GROSS (T.). — A note on the relationship of porphyrinuria to human pellagra. (*Souther Medical J.*, 1938, 31, 483.)
- SPIES (T.-R.), BEAN (W.-B.) et ASHE (W.-F.). — Recent advances in the treatment of pellagra and associated deficiencies. (*Annals of Int. Med.*, mai 1939, v. 12, n° 11, p. 1.830.)

- SPIES (T.-D.), WALKER (A.-A.) et WOODS (A.-W.). — La pellagre chez le nourrisson et l'enfant. (*J. Am. Med. Assoc.*, 1939, v. 113, n° 16, p. 1.480.)
- SPIES (T.-D.). — *Lancet*, 234, 252, 1938.
- SPIES (T.-D.), GROSS (E.-S.) et SASAKI (Y.). — Effect of yeast and nicotinic acid on porphyrinuria. (*Proc. Soc. Exp. Biol. et Méd.*, 38, 178, 1938.)
- SPIES (T.-D.), COOPER, CLARK et BLANKENHORN (M.-A.). — Nicotinic acid and pellagra. (*Editorial, South M. J.*, 31, 331, 1938.)
- STREET (H.-R.) et COWGILL (G.-R.). — The cure of canine blacktongue with nicotinic acid. (*Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 1937, 37, 547.)
- SUBBARROW (Y.), DANN (W.-J.) et MEILMAN. — The effect of B-aminopyridine in experimental blacktongue. (*J.* 1938, 109, 159.)
- SUPNIEWSKY (J.-W.) et HANO (J.). — L'action pharmacologique des dérivés méthyliques de l'amide de l'acide nicotinique. (*Bull. Internat. Acad. Pol. Sci. Cl. Med.*, nr 9/10, 925-934, 1937 ; *Ber. Ges. Physiol.*, 1937, 102, 666.)
- SWAMINATHAN. — Une méthode colorimétrique de dosage de l'acide nicotinique dans les aliments. (*Nature*, 1938, 141, 830 ; *Bull. Soc. Chîn.*, 1939, fasc. 1, 65.)
- SYDENSTRICKER (V.-P.) et THOMAS (J.). — Some factors in the etiology of pellagra. (*South. M. J.*, janv. 1937, 30, 14.)
- SYDENSTRICKER (V.-P.), SCHMIDT (H.-L.), GEESLIN (L.-E.) et WEAVER (J.-W.). — Le liver in pellagra. (*Amer. J. of Med. Sciences*, 197, 1939, 755 ; *J. Amer. Med. Assoc.*, 113, 1939, 971.)
- SYDENSTRICKER (V.-P.). — Nicotinic acid in prevention and treatment of pellagra. (*Georgia Med. Ass.*, J., 1938, 27, 295-336.)
- SYDENSTRICKER (V.-P.), SCHMIDT (H.-L.-Jr.), NEW (J.-S.) et GEESLIN (L.-E.). — Treatment of pellagra with nicotinic acid. (*South. M. J.*, 31, 1.155, 1938.)
- TZANCK, SIDI et TARDIEU (G.). — Lichen plan. Traitement par la vitamine P. P. (*Soc. de Derm. et de Syph.*, t. 46, 1939, p. 862.)

- VAN NIEUWENHUIZEN (C.-L.-C.) et WESLY (L.-A.). — Le bériberi dit indigène. (*Neder. Tijds. Genoeks*, t. 83, n° 9, 1939, p. 996-1.000; *Presse Médicale*, n° 71, 1939, p. 141.).
- VASILE (B.). — Recherches expérimentales sur l'action hématopoiétique de l'acide nicotinique. (*La Pediatría. An.*, fasc. 4, avril 1940, p. 243-259.)
- VERHAEGHE (A.). — Parkinson et nicotine. (*Echo Méd. du Nord*, 1939, t. X, n° 9, 15-5, 39, p. 292.)
- VETTER (H.). — Isolierung von nicotinsaureamid aus herzmuskel. (*Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1935, 68, 2.374-2.375; *Ber. Ges. Physiol.*, 1936, 92, 542.)
- VILLARET (M.), JUSTIN-BESANÇON et KLOTZ (H.-P.). — Les possibilités et les limites du traitement vitaminique dans la polynévrite alcoolique. (*Bull. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1939, 17 nov., p. 1.327.)
- Rôle du déséquilibre alimentaire en vitamine B₁ dans certaines manifestations de l'alcoolisme, autres que la polynévrite. (*Bull. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, p. 1.332, 17 nov. 1939.)
- Le problème de la polynévrite alcoolique. (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1936, n° 24, 1162.)
- VILLARET (M.), JUSTIN-BESANÇON, KLOTZ et SIKORAV. — Pellagre chez un alcoolique révélée par un essai d'héliothérapie d'une polynévrite. (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*; n° 8, 1939, p. 367.)
- VILLARET (M.), JUSTIN-BESANÇON (L.) et INBONA (J.-M.). — Etude d'un cas d'avitaminose nicotinique. (*Bull. et Mémoires de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, p. 615, séance du 4 octobre 1940.)
- Le démembrement clinique et pathogénique de la pellagre. (*Bull. et Mémoires de la Soc. Méd. Hôp. de Paris*, p. 617, séance du 4 octobre 1940.)
- Les formes cliniques de l'avitaminose nicotinique (en dehors de la pellagre). (*Bull. et Mémoires de la Soc. Hôp. de Paris*, p. 619, séance du 4 oct. 1940.)

- VILTER (R.-W.), BILTER (S.-P.) et SPIES (T.-D.). — Relationship between nicotinic acid and a codehydrogenase (cozymase) in blood of pellagrins and normal persons. (*J. Amer. Med. Assoc.*, 1939, 112, n° 5, p. 420.)
- VILTER S.-P.), SPIES (T.-D.) et MATHEWS (A.-P.). — L'absence de l'acide nicotinique dans l'urine des individus atteints de la pellagre et méthode pour son appréciation quantitative. (*J. Amer. Chem. Soc.*, 1938, 60, 631/732 ; *Ann. Chim. Anal.*, 1939, 21, 101.)
- VOLMAR (Y.) et FURST (W.). — La trigonelline, alcaloïde du fenugrec. (*Bull. Acad. de Méd.*, t. 122, n° 29, p. 241.)
- WECHSLER. — Etiologie et pathologie des polyneuropathies avec remarques sur le traitement et la dégénérescence neurale générale. (*Gazette des Hôpitaux*, n°s 7-8, 1940, p. 62 ; *Congrès Neur. Intern. de Copenhague*, août 1939.)
- WHEELER (G.-A.) et SEBRELL (W.-H.). — The blacktongue (canine pellagra), preventive value of fifteen foodstuffs. (*Nat. Inst. Health Bull.*, 1933, 162.)
- WOOLEY (D.-W.), STRONG (F.-M.) et MADDEN. — Action curative des dérivés de la pyridine vis-à-vis du « Blacktongue » du chien. (*J. Biol. Chem.*, 1938, 123-131 ; *B. S. C.*, déc. 1938, 10, 620 ; 32^e Congr. Annuel de la Soc. Chim. Biol. Amer., Baltimore Maryland, 1938.)
- VASILE (B.). — Recherches expérimentales sur l'action hémopoïétique de l'acide nicotinique. (*La Pediatria*, 48, fasc. 4, 1940, p. 243-259 ; *Presse Médicale*,
- WORMS (R.). — Les accidents provoqués par les sulfamides. (*Gazette des Hôpitaux*, 1940, n°s 57 à 60, p. 545, 561.)

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS	11
INTRODUCTION : Rappel historique et biochimique de la vitamine nicotinique	13
MANIFESTATIONS CLINIQUES DES AVITAMINO- SES NICOTINIQUES	17
I). AVITAMINOSE NICOTINIQUE ET PELLAGRE	19
<i>Etude des symptômes relevant de la carence res- pective en vitamines nicotiniques, B₁, B₂ B₆ ..</i>	21
II). LES FORMES MONOSYMPTOMATIQUES	33
a) <i>Formes mentales</i>	34
1) Formes subaiguës et légères	35
2) Formes graves	43
b) <i>Formes digestives</i>	52
1) Formes buccales	53
2) Formes dyspeptiques	58
3) Formes rectales	60
c) <i>Formes cutanées</i>	60
III). FORMES FRUSTES ET INAPPARENTES	63
a) <i>Chez le nourrisson et l'enfant</i>	63
b) <i>Chez l'adulte</i>	65
c) <i>Chez la femme enceinte</i>	65
d) <i>Formes inapparentes</i>	67
IV). FORMES ÉTIOLOGIQUES	69
a) <i>Avitaminoses nicotiniques et carences alimen- taires</i>	69

b) <i>Avitaminoses nicotiniques par altération de la muqueuse digestive</i>	73
1) Pellagre gastro-prive expérimentale	75
2) Pellagre endogène humaine	78
3) Le problème d'une fonction anti-pellagreuse de l'estomac	80
c) <i>Influence des diéto-toxiques : l'alcool</i>	82
d) <i>Influences exogènes : Soleil. Action photosensibilisatrice de la porphyrine</i>	83
e) <i>Facteurs prédisposants</i>	85
V). MULTICARENCES ET AVITAMINOSES NICOTINIQUES ..	86
a) <i>Pellagre et avitaminoses associées</i>	86
b) <i>Multicarences et avitaminoses nicotiniques inapparentes</i>	87
VI). MANIFESTATIONS CLINIQUES INFLUENCÉES PAR LA VITAMINE NICOTINIQUE EN DEHORS DES AVITAMINOSES	99
a) <i>Asthénie et troubles psycho-sensoriels</i>	99
b) <i>Dermatoses</i>	101
1) <i>Lucites et lupus érythémateux</i>	101
2) <i>Acnées séborrhéiques</i>	103
3) <i>Prurit vulvaire</i>	103
c) <i>Sprue et stéatorrhée idiopathique</i>	104
1) <i>Rapprochement avec la pellagre</i>	104
2) <i>Action de l'acide nicotinique</i>	107
3) <i>Remarques biologiques et nosologiques</i>	120
d) <i>Anémies</i>	125
e) <i>Insuffisance hépatique</i>	128
f) <i>Intoxications</i>	130
1) <i>Certaines intoxications chroniques</i>	130
2) <i>Intoxications dues aux sulfamidés</i>	131
3) <i>Stomatite mercurielle. Remarques pathogéniques</i>	132
g) <i>Maladies des rayons X et du radium</i>	135
h) <i>Porphyrinuries</i>	136
1) <i>Porphyrie aiguë et pellagre</i>	137
2) <i>Porphyrinuries pathologiques</i>	138

VII). ELÉMENTS DE DIAGNOSTIC	148
a) <i>Arguments cliniques</i>	148
1) Existence d'une carence alimentaire	148
2) Facteurs prédisposants	148
3) Association de symptômes	148
b) <i>Arguments biologiques</i>	149
c) <i>Arguments thérapeutiques</i>	150
CONCLUSION	151
BIBLIOGRAPHIE	157

IMPRIMERIE SPECIALE DE LA LIBRAIRIE ARNETTE